

ANALIZA KLINICZNA

ZASTOSOWANIE PREPARATU RECOMBIMATE® W LECZENIU PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

Wersja 1.00



[Redacted text block]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxter Polska Sp. z o.o.

Ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted name]

[Redacted signature line]

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 10 |
| Streszczenie | 13 |
| 1. Wstęp | 18 |
| 1.1. Cel analizy | 18 |
| 1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego | 18 |
| 2. Problem zdrowotny | 20 |
| 2.1. Definicja i klasyfikacja..... | 20 |
| 2.2. Epidemiologia..... | 20 |
| 2.3. Etiologia i patogenezę | 21 |
| 2.4. Obraz kliniczny..... | 23 |
| 2.5. Rozpoznanie | 25 |
| 2.6. Leczenie | 26 |
| 2.7. Powikłania hemofilii typu A | 28 |
| 3. Wytyczne postępowania w leczeniu hemofilii typu A | 30 |
| 3.1. Zalecenia PTHT 2008..... | 30 |
| 3.2. Zalecenia WFH 2005..... | 31 |
| 3.3. Zalecenia AHCDO 2006 | 31 |
| 3.4. Zalecenia UKHCDO 2008 i 2010 | 32 |
| 3.5. Podsumowanie..... | 32 |
| 4. Aktualna praktyka w Polsce | 34 |
| 5. Uzasadnienie wyboru komparatorów | 37 |
| 6. Charakterystyka interwencji i komparatorów | 39 |
| 6.1. Recombinate..... | 39 |
| 6.2. Kogenate Bayer | 41 |
| 6.3. Advate..... | 43 |
| 6.4. Octanate | 45 |
| 6.5. Immunate..... | 47 |
| 7. Metodyka | 49 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 7.1. | Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej..... | 49 |
| 7.2. | Kryteria włączenia | 49 |
| 7.2.1. | Kryteria włączenia badań do analizy | 49 |
| 7.2.2. | Kryteria wykluczenia | 51 |
| 7.3. | Wyszukiwanie badań klinicznych | 51 |
| 7.3.1. | Strategia wyszukiwania | 51 |
| 7.3.2. | Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej..... | 52 |
| 7.3.3. | Selekcja odnalezionych publikacji..... | 53 |
| 7.3.4. | Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych | 53 |
| 7.4. | Ekstrakcja danych z badań klinicznych | 55 |
| 7.5. | Analiza statystyczna wyników..... | 55 |
| 7.6. | Analiza heterogeniczności badań | 55 |
| 7.7. | Ocena siły dowodów naukowych | 55 |
| 8. | Charakterystyka badań klinicznych | 56 |
| 8.1. | Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 56 |
| 8.2. | Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej..... | 58 |
| 8.2.1. | Recombinate | 58 |
| 8.2.2. | Kogenate Bayer..... | 63 |
| 8.2.3. | Advate..... | 70 |
| 8.2.4. | Octanate..... | 77 |
| 8.2.5. | Immunate | 81 |
| 9. | Wyniki analizy klinicznej dla Recombinate | 84 |
| 9.1. | Profilaktyka długoterminowa..... | 84 |
| 9.1.1. | Skuteczność hemostatyczna | 84 |
| 9.1.2. | Częstość krwawień | 84 |
| 9.1.3. | Liczba krwawień | 84 |
| 9.1.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 85 |
| 9.1.5. | Dawka preparatu Recombinate | 85 |
| 9.2. | Profilaktyka okołozabiegowa..... | 86 |
| 9.2.1. | Skuteczność hemostatyczna | 86 |
| 9.2.2. | Utrata krwi podczas zabiegu..... | 87 |
| 9.2.3. | Liczba krwawień | 87 |
| 9.2.4. | Dawka preparatu Recombinate | 88 |
| 9.3. | Leczenie doraźne | 89 |
| 9.3.1. | Skuteczność hemostatyczna | 89 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 9.3.2. | Częstość krwawień | 91 |
| 9.3.3. | Liczba krwawień | 91 |
| 9.3.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 92 |
| 9.3.5. | Dawka preparatu Recombinate | 92 |
| 9.4. | Indukcja tolerancji immunologicznej..... | 93 |
| 9.4.1. | Poziom inhibitora po zakończeniu ITI..... | 93 |
| 9.4.2. | Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | 94 |
| 9.4.3. | Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej..... | 95 |
| 9.4.4. | Liczba skutecznych ITI | 95 |
| 9.5. | Bezpieczeństwo preparatu Recombinate | 96 |
| 9.5.1. | Działania niepożądane ogółem..... | 96 |
| 9.5.2. | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 98 |
| 9.5.3. | Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych | 98 |
| 9.5.4. | Obecność inhibitora dla czynnika VIII | 98 |
| 9.5.5. | Zgony | 103 |
| 9.5.6. | Inne działania niepożądane | 103 |
| 9.6. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej..... | 104 |
| 10. | Wyniki analizy klinicznej dla Kogenate Bayer | 108 |
| 10.1. | Profilaktyka długoterminowa | 108 |
| 10.1.1. | Skuteczność hemostatyczna | 108 |
| 10.1.1. | Częstość krwawień | 108 |
| 10.1.2. | Liczba krwawień | 110 |
| 10.1.3. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 111 |
| 10.1.4. | Dawka preparatu Kogenate Bayer..... | 111 |
| 10.2. | Profilaktyka okołozabiegowa..... | 114 |
| 10.2.1. | Skuteczność hemostatyczna | 114 |
| 10.2.2. | Utrata krwi podczas zabiegu..... | 115 |
| 10.2.3. | Liczba krwawień | 116 |
| 10.2.4. | Dawka preparatu Kogenate Bayer | 116 |
| 10.3. | Leczenie dorażne | 118 |
| 10.3.1. | Skuteczność hemostatyczna Kogenate Bayer..... | 118 |
| 10.3.2. | Częstość krwawień | 120 |
| 10.3.3. | Liczba krwawień | 121 |
| 10.3.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 123 |
| 10.3.5. | Dawka preparatu Kogenate Bayer..... | 124 |
| 10.4. | Indukcja tolerancji immunologicznej..... | 127 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 10.4.1. | Poziom inhibitora po zakończeniu ITI..... | 127 |
| 10.4.2. | Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | 128 |
| 10.4.3. | Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej | 128 |
| 10.4.4. | Liczba skutecznych ITI | 128 |
| 10.5. | Jakość życia..... | 129 |
| 10.6. | Bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer..... | 130 |
| 10.6.1. | Działania niepożądane ogółem..... | 130 |
| 10.6.2. | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 133 |
| 10.6.3. | Utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych | 135 |
| 10.6.4. | Obecność inhibitora dla czynnika VIII | 136 |
| 10.6.5. | Zgony | 141 |
| 10.6.6. | Inne działania niepożądane | 142 |
| 10.7. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej..... | 144 |
| 11. | Wyniki analizy klinicznej dla Advate | 150 |
| 11.1. | Profilaktyka długoterminowa..... | 150 |
| 11.1.1. | Skuteczność hemostatyczna | 150 |
| 11.1.2. | Częstość krwawień | 151 |
| 11.1.3. | Liczba krwawień | 153 |
| 11.1.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 155 |
| 11.1.5. | Dawka preparatu Advate..... | 156 |
| 11.2. | Profilaktyka okołozabiegowa..... | 157 |
| 11.2.1. | Skuteczność hemostatyczna | 157 |
| 11.2.2. | Utrata krwi podczas zabiegu..... | 159 |
| 11.2.3. | Liczba krwawień | 161 |
| 11.2.4. | Dawka preparatu Advate..... | 161 |
| 11.3. | Leczenie doraźne | 162 |
| 11.3.1. | Skuteczność hemostatyczna | 162 |
| 11.3.2. | Częstość krwawień | 165 |
| 11.3.3. | Liczba krwawień | 166 |
| 11.3.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 169 |
| 11.3.5. | Dawka preparatu Advate..... | 169 |
| 11.4. | Indukcja tolerancji immunologicznej..... | 171 |
| 11.4.1. | Poziom inhibitora po zakończeniu ITI..... | 171 |
| 11.4.2. | Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | 172 |
| 11.4.3. | Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej..... | 172 |
| 11.4.4. | Liczba skutecznych ITI..... | 172 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 11.5. | Jakość życia..... | 174 |
| 11.6. | Bezpieczeństwo | 175 |
| 11.6.1. | Działania niepożądane ogółem..... | 175 |
| 11.6.2. | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 177 |
| 11.6.3. | Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych | 179 |
| 11.6.4. | Obecność inhibitora dla czynnika VIII | 180 |
| 11.6.5. | Zgony..... | 182 |
| 11.6.6. | Inne działania niepożądane..... | 183 |
| 11.7. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej..... | 185 |
| 12. | Wyniki analizy klinicznej dla Octanate | 192 |
| 12.1. | Profilaktyka długoterminowa..... | 192 |
| 12.1.1. | Skuteczność hemostatyczna preparatu Octanate..... | 192 |
| 12.1.2. | Roczna częstość krwawień | 192 |
| 12.1.3. | Liczba krwawień | 192 |
| 12.1.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 193 |
| 12.1.5. | Dawka preparatu Octanate..... | 193 |
| 12.2. | Profilaktyka okołozabiegowa..... | 193 |
| 12.2.1. | Skuteczność hemostatyczna preparatu Octanate..... | 193 |
| 12.2.2. | Utrata krwi podczas zabiegu..... | 194 |
| 12.2.3. | Liczba krwawień | 194 |
| 12.2.4. | Dawka preparatu Octanate..... | 194 |
| 12.3. | Leczenie doraźne | 195 |
| 12.3.1. | Skuteczność hemostatyczna Octanate | 195 |
| 12.3.2. | Roczna częstość krwawień | 196 |
| 12.3.3. | Liczba krwawień | 196 |
| 12.3.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 196 |
| 12.3.5. | Dawka preparatu Octanate..... | 196 |
| 12.4. | Indukcja tolerancji immunologicznej..... | 197 |
| 12.4.1. | Poziom inhibitora po zakończeniu ITI..... | 197 |
| 12.4.2. | Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | 197 |
| 12.4.3. | Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej..... | 198 |
| 12.4.4. | Liczba skutecznych ITI..... | 198 |
| 12.5. | Jakość życia..... | 199 |
| 12.6. | Bezpieczeństwo | 199 |
| 12.6.1. | Działania niepożądane ogółem..... | 199 |
| 12.6.2. | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 200 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 12.6.3. | Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych | 201 |
| 12.6.4. | Obecność inhibitora dla czynnika VIII | 201 |
| 12.6.5. | Zgony | 202 |
| 12.6.6. | Inne działania niepożądane | 202 |
| 12.7. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej..... | 203 |
| 13. | Wyniki analizy klinicznej dla Immunate | 207 |
| 13.1. | Profilaktyka długoterminowa..... | 207 |
| 13.1.1. | Skuteczność hemostatyczna | 207 |
| 13.1.2. | Częstość krwawień | 207 |
| 13.1.3. | Liczba krwawień | 207 |
| 13.1.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 208 |
| 13.1.5. | Dawka preparatu Immunate | 208 |
| 13.2. | Profilaktyka okołozabiegowa..... | 209 |
| 13.3. | Leczenie dorażne | 209 |
| 13.3.1. | Skuteczność hemostatyczna | 209 |
| 13.3.2. | Częstość krwawień | 210 |
| 13.3.3. | Liczba krwawień | 211 |
| 13.3.4. | Liczba pacjentów z krwawieniami | 212 |
| 13.3.5. | Dawka preparatu Immunate | 212 |
| 13.4. | Indukcja tolerancji immunologicznej..... | 213 |
| 13.5. | Jakość życia..... | 213 |
| 13.6. | Bezpieczeństwo | 213 |
| 13.6.1. | Działania niepożądane | 213 |
| 13.6.2. | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 214 |
| 13.6.3. | Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych | 214 |
| 13.6.4. | Obecność inhibitora dla czynnika VIII | 215 |
| 13.6.5. | Zgony | 215 |
| 13.6.6. | Inne działania niepożądane | 215 |
| 13.7. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej..... | 216 |
| 14. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania profilaktyki z leczeniem dorażnym | 220 |
| 14.1. | Advate/Recombinate | 220 |
| 14.2. | Kogenate Bayer/Kogenate..... | 222 |
| 14.3. | Podsumowanie..... | 224 |
| 15. | Poszerzona analiza bezpieczeństwa | 225 |
| 16. | Wyniki opracowań wtórnych | 230 |

| | |
|----------------------------------|------------|
| 17. Wnioski końcowe | 237 |
| 18. Ograniczenia | 240 |
| 19. Dyskusja | 242 |
| 20. Bibliografia | 247 |
| 21. Spis tabel | 256 |
| 22. Spis ilustracji | 262 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|-------------------|---|
| ABL | Rzeczywista utrata krwi (<i>Actual Blood Loss</i>) |
| ADH | Hormon antydiuretyczny (<i>Antidiuretic Hormone</i>) |
| AEs | Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>) |
| AHF | Czynnik/globulina antyhemofilowa (<i>Antihemophilic factor</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| APTT | Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>) |
| AWF Ag | Antygen czynnika von Willebranda (<i>Von Willebrand Factor Antigen</i>) |
| BD | Brak danych |
| BDD-rFVIII | Rekombinowany czynnik VIII bez domeny B (<i>B-Domain-Deleted Recombinant Factor VIII</i>) |
| BT | Czas krwawienia (<i>Bleeding Time</i>) |
| BU | Jednostki w systemie Bethesda (<i>Bethesda Units</i>) |
| e | Liczba zdarzeń |
| EACA | Kwas epsilon-aminokapronowy (<i>Epsilon-aminocaproic acid</i>) |
| EBL | Szacowana utrata krwi (<i>Estimated Blood Loss</i>) |
| ED | Liczba dni ekspozycji (<i>Exposure days</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FEIBA | Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (<i>Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent</i>) |
| FFP | Świeżo mrożone osocze (<i>Fresh frozen plasma</i>) |
| FL-rFVIII | Pełnołańcuchowy rekombinowany czynnik VIII (<i>Full-Length Recombinant Factor VIII</i>) |
| FU | Okres obserwacji (<i>Follow-up</i>) |
| FVIII | Czynnik VIII (<i>Factor VIII</i>) |
| GRADE | Skala do oceny jakości i siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HA | Hemofilia A |

| | |
|----------------|--|
| HBV | Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>) |
| HCV | Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>) |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HTA | Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| ITI | Indukcja tolerancji immunologicznej (<i>Immune Tolerance Induction</i>) |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat</i>) |
| IU/dL | Jednostki międzynarodowe/decylitr (<i>International Units/Deciliter</i>) |
| IU/kg | Jednostki międzynarodowe/kilogram (<i>International Units/Kilogram</i>) |
| KKP | Koncentrat krwinek płytkowych |
| LD | Leczenie doraźne |
| m.c. | Masa ciała |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| mITT | Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention-To-Treat Analysis</i>) |
| MP | Profilaktyka zmodyfikowana |
| MRI | Tomografia rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| MTP | Pacjenci minimalnie leczeni FVIII (<i>Minimally Treated Patients</i>) |
| N | Liczba pacjentów |
| NA | Ameryka Północna (<i>North America</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>) |
| NNT | Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>) |
| NS | Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>No Significant</i>) |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>) |
| p | Poziom istotności statystycznej |
| P | Profilaktyka |
| pdFVIII | Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII (<i>Plasma-Derived Factor VIII</i>) |
| PLT | Liczba płytek krwi (<i>Platelet Count</i>) |

| | |
|---------------|---|
| PO | Profilaktyka okołozabiegowa |
| PP | Zgodność z protokołem badania (<i>Per Protocol</i>) |
| PT | Czas protrombinowy (<i>Prothrombin Time</i>) |
| PTP | Pacjenci wcześniej leczeni FVIII (<i>Previously Treated Patients</i>) |
| PUP | Pacjenci wcześniej nieleczeni FVIII (<i>Previously Untreated Patients</i>) |
| RB | Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Clinical Trial</i>) |
| rFVIII | Rekombinowany czynnik VIII (<i>Recombinant Factor VIII</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |
| SAE | Poważne działania niepożądane (<i>Serious adverse events</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>) |
| SP | Profilaktyka standardowa |
| TA | Kwas traneksamowy (<i>Tranexamic Acid</i>) |
| TK | Tomografia komputerowa |
| TT | Czas trombinowy (<i>Thrombin Time</i>) |

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy była ocena oraz porównanie efektywności klinicznej koncentratu VIII rekombinowanego czynnika krzepnięcia (preparat Recombinate®) w terapii pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A względem innych koncentratów czynnika VIII (FVII), zarówno rekombinowanych (rFVIII), jak również osoczopochodnych (pdFVIII).
- Metodyka analizy** Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o pierwotne próby kliniczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej – uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) oraz dotyczące hemofilii (m.in. *American Society of Hematology, European Haematology Association*). Do analizy włączano badania dotyczące zastosowania Rekombinate lub komparatorów (Kogenate Bayer, Advate, Octanate, Immunate) w profilaktyce długoterminowej, profilaktyce okołozabiegowej, doraźnym leczeniu krwawień oraz w indukcji tolerancji immunologicznej. Uwzględniano wszystkie dostępne badania bez względu na metodykę.
- Charakterystyka badań klinicznych** W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 5772 pozycje, które poddano wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 609 publikacji oraz dodatkowo 31 pozycji z referencji. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 64 próby kliniczne (opisane w 116 publikacjach), z których: 11 dotyczyło oceny efektywności preparatu Recombinate, 19 – preparatu Advate, 24 – preparatu Kogenate Bayer, 10 – preparatu Octanate, 1 – preparatu Immunate.
- W większości przypadków najbardziej wiarygodne źródło danych spośród dostępnych dowodów naukowych dla danej opcji terapeutycznej stanowiły nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej. Prace przeprowadzone w reżimie badania randomizowanego dotyczyły jedynie właściwości farmakokinetycznych analizowanych leków, a także porównania profilaktyki względem leczenia doraźnego. Włączone do analizy prace charakteryzowały się zróżnicowaną jakością metodologiczną, ocenianą jako niska do wysokiej w skali dedykowanej próbom obserwacyjnym (od 1 do 7 na 9 możliwych punktów). Populację docelową we wszystkich pracach stanowili pacjenci z wrodzoną hemofilią A, zróżnicowaną pod względem wieku, obecności inhibitora oraz wcześniejszej terapii koncentratami czynnika VIII. Znaczna część badań przeprowadzona została na małych liczebnie próbach. Wielkość dawki dostosowywana była do masy ciała pacjenta, najczęściej z możliwością jej modyfikowania w celu osiągnięcia lepszych efektów zdrowotnych. Pod względem długości okresu obserwacji badania były

zróżnicowane, część dotyczyła podania pojedynczej dawki, w niektórych horyzont czasowy wynosił kilka lat.

Wyniki analizy klinicznej

- Recombine** Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Recombinate w **profilaktyce długoterminowej**.
- Leczenie doraźne** preparatem Recombinate pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną w 91% interwencji wg opinii badacza oraz w trakcie około 92% interwencji w ocenie pacjenta. Do opanowania większości krwawień (96%) wystarczające było podanie 1 lub 2 iniekcji preparatu.
- W profilaktyce okołozabiegowej** Recombinate pozwalał na uzyskanie odpowiedzi hemostatycznej w stopniu dobrym lub doskonałym w trakcie 98% zabiegów, a jednocześnie zapobiegał nadmiernej utracie krwi (tj. wyższej niż przewidywana dla danego rodzaju zabiegu) podczas 100% procedur.
- Recombine **indukuje tolerancję immunologiczną** u około 85,7% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do uzyskania tego efektu wynosiła 6 miesięcy.
- Działania niepożądane** występowały średnio u 6,8% pacjentów stosujących preparat Rekombinate (6,25 epizodu na pacjenta). Inhibitory występowały u około 10,3% pacjentów. W jednym badaniu odnotowano 9 ciężkich działań niepożądanych przypadających na 69 mln IU Recombinate.
- Kogenate Bayer** Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Kogenate Bayer w **profilaktyce długoterminowej**. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,8 do 4,8 epizodów na rok. Krwawienia dostawowe stanowiły 70% wszystkich epizodów krwotocznych, natomiast najczęstszą przyczyną krwawień były urazy (55%).
- W leczeniu doraźnym** skuteczność hemostatyczną preparatu Kogenate Bayer określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 93% zabiegów.
- W profilaktyce okołozabiegowej** Preparat Kogenate Bayer prowadził do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w trakcie 96% procedur, a krwawienia pozabiegowe towarzyszyły 5% wykonanych zabiegów.
- Indukcja tolerancji immunologicznej** została określona jako skuteczna u 67% pacjentów, a mediana czasu do jej osiągnięcia wynosiła 17 miesięcy.
- W trakcie stosowania preparatu Kogenate Bayer **działania niepożądane** występowały u 18% pacjentów (0,9 epizodu na pacjenta), ciężkie działania niepożądane u 5% pacjentów (0,07 epizodu na pacjenta), a ryzyko wystąpienia inhibitora wynosiło ok. 2%.
- Advate** Preparat Advate stosowany w ramach **profilaktyki długoterminowej** prowadzi do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej u 94% pacjentów. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,99 do 6,4 epizodu na rok. Najczęściej

występowały krwawienia dostawowe (51%) i domięśniowe (31%). Najczęstszą przyczynę krwawień stanowiły urazy (45% ogółu zdarzeń).

W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Advate określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 75-100% zabiegów, przy czym w większości badań wskaźnik ten przekraczał 90%. Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną dobrą lub doskonałą wynosił 97%, natomiast odsetek pacjentów, którzy uzyskiwali wyłącznie odpowiedzi doskonałe lub dobre, oszacowano na 95%. Do opanowania większości zdarzeń (90,1%) wystarczyły 1 lub 2 infuzje Advate.

W profilaktyce okołozabiegowej preparat Advate przyczyniał się do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w przypadku zdecydowanej większości procedur (91–100% w zależności od czasu oceny). Zaledwie w przypadku 5% pacjentów utrata krwi była wyższa od przewidywanej.

Indukcja tolerancji immunologicznej została określona jako skuteczna u 72% pacjentów, a mediana czasu do jej osiągnięcia wynosiła około 4 miesiące.

Działania niepożądane odnotowywano u 65% pacjentów (3,8 epizodu na pacjenta) stosujących ten preparat. Odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi wynosił około 6% (0,15 epizodu na pacjenta), natomiast inhibitory występowały u około 1%.

Octanate Octanate stosowany w **profilaktyce długoterminowej** prowadzi do uzyskania doskonałej odpowiedzi hemostatycznej u 99,9% pacjentów.

W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Octanate określono jako doskonałą w przypadku 99,7% epizodów krwawienia.

W profilaktyce okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Octanate odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą w 100% przypadków. Nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych, nie było również konieczności dodatkowych infuzji preparatu.

Indukcja tolerancji immunologicznej została określona jako skuteczna u 79% pacjentów, a średni czas do jej uzyskania wynosił niespełna 3 miesiące.

W trakcie stosowania preparatu Octanate działania niepożądane występowały średnio u 37% pacjentów (4,7 epizodu na pacjenta), ciężkie działania niepożądane średnio u 45% pacjentów (1,46 epizodu na pacjenta), a ryzyko wystąpienia inhibitora wynosiło ok. 6%.

Immunate Nie oceniano skuteczności hemostatycznej **profilaktyki długoterminowej** preparatem Immunate. W okresie trwania profilaktyki krwawienia odnotowano u 45% pacjentów.

W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Immunate oceniono tylko w przypadku krwawień dostawowych. Ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 96% lub 99% krwawień, w zależności od zastosowanej skali.

W odnalezionym badaniu nie raportowano danych odnośnie skuteczności preparatu Immunate w profilaktyce okołozabiegowej, jak również w indukcji tolerancji immunologicznej.

Działania niepożądane występowały średnio u 41% pacjentów. Spośród wszystkich 78 działań niepożądanych (1,4 epizodu na pacjenta), odnotowano 1 zdarzenie związane z leczeniem oraz 5 zdarzeń o charakterze ciężkim. Nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

**Profilaktyka
długoterminowa
vs leczenie
doraźne**

W dwóch badaniach z randomizacją wykazano, że u dzieci z hemofilią typu A profilaktyka długoterminowa w porównaniu z leczeniem doraźnym przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka wystąpienia artropatii hemofilowej.

Stosowanie profilaktyki długoterminowej Recombinate lub Advate zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do redukcji średniej liczby krwawień przypadających na pacjenta (37,9 vs 82,4; $p < 0,05$), w tym również krwawień dostawowych (5,0 vs 24,9; $p < 0,05$). Zmniejsza także ryzyko wystąpienia artropatii hemofilowej (RR = 2,49 [0,95; 6,51]).

Stosowanie profilaktyki za pomocą Kogenate lub Kogenate Bayer zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do redukcji średniej rocznej częstości krwawień przypadających na pacjenta (3,27 vs 17,69; $p < 0,001$), w tym również krwawień dostawowych (0,63 vs 4,89; $p < 0,001$). W grupie otrzymującej profilaktykę mniejszy był również odsetek pacjentów ze zmianami uwidaczniającymi się w obrębie stawów w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (7% vs 45%; $p = 0,002$).

**Poszerzona
analiza
bezpieczeństwa**

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, że najczęściej występują działania niepożądane o charakterze lokalnym (wysypka, zaczerwienienia, infekcje w miejscu wkłucia) lub leżące u podłoża choroby (krwawienia dostawowe, domięśniowe i inne). Badania obserwacyjne przeprowadzone na dużych próbach wskazują na różnice w kontekście ryzyka infekcji parwowirusem B19 pomiędzy pdFVIII i rFVIII. W jednym badaniu wykazano, że odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-B19, otrzymujących preparaty pdFVIII, był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą preparaty rekombinowane (OR = 22,3 [7,9; 62,8]). W innym badaniu wskazano, że w odniesieniu do grupy kontrolnej niestosującej nigdy koncentratów FVIII ryzyko infekcji B19 wzrasta w sposób znamieny statystycznie jedynie w przypadku stosowania pdFVIII (OR = 7,67,6 [3,6; 15,9]; $p < 0,001$), czego nie wykazano w przypadku stosowania wyłącznie rFVIII (OR = 0,8 [0,4; 1,5]).

**Wnioski
końcowe**

W analizie klinicznej wykazano, że wszystkie oceniane preparaty charakteryzują się udowodnioną i zbliżoną skutecznością kliniczną w leczeniu doraźnym krwawień, jak również w profilaktyce okołozabiegowej. W badaniach z randomizacją wykazano, że stosowanie profilaktyki za pomocą rFVIII zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka artropatii hemofilowej. Na podstawie dostępnych danych nie można wykazać różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami FVIII. Istnieją natomiast doniesienia z badań obserwacyjnych wskazujące, że czynniki osoczopochodne zwiększają ryzyko wystąpienia infekcji

parwowirusem B19. Nie można zatem wykluczyć, że stosowanie czynników osoczopochodnych może zwiększać również ryzyko wystąpienia innych zakażeń, zwłaszcza czynnikami dotychczas niezidentyfikowanymi, a co za tym idzie takimi, dla których nie ma możliwości prowadzenia badań przesiewowych wśród dawców. Wśród ograniczeń związanych ze stosowaniem czynników osoczopochodnych należy nadmienić również fakt, że konieczność wprowadzenia bardziej zaawansowanych i kosztownych technik oczyszczania osocza, wpływających także na niższy uzysk czynnika krzepnięcia z każdego litra krwi, będą w przyszłości kształtowały ceny czynników osoczopochodnych na poziomie zbliżonym do kosztów terapii rFVIII oraz ograniczały znacznie ich dostępność.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena oraz porównanie efektywności klinicznej koncentratu VIII rekombinowanego czynnika krzepnięcia (preparat Recombinate®) w terapii pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A względem innych koncentratów czynnika VIII (FVII), zarówno rekombinowanych (rFVIII), jak również osoczopochodnych (pdFVIII).

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM. [1]

1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną dziedziczną w sposób recesywny sprzężony z płcią. Spowodowana jest zmniejszeniem aktywności czynnika VIII krzepnięcia krwi (czynnik/globulina antyhemofilowa – AHF) w osoczu.

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

| Obszar | Kryteria włączenia |
|-------------|---|
| Populacja | Pacjenci w każdym wieku z wrodzoną hemofilią typu A |
| Interwencja | <u>Rekombinowany czynnik FVIII:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Recombinate |
| Komparatory | <u>Osoczopochodne czynniki FVIII:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Immunate • Octanate <u>Rekombinowane czynniki FVIII</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kogenate Bayer • Advate |

| Obszar | Kryteria włączenia |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności hemostatycznej (PD, PO, LD) • częstość krwawień (PD, LD) • utrata krwi podczas zabiegu (PO) • liczba krwawień (PD, PO, LD) • liczba pacjentów z krwawieniami (PD, LD) • dawka preparatu (PD, PO, LD) • jakość życia |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • poziom inhibitora po zakończeniu ITI • maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI • czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej • liczba skutecznych ITI • jakość życia |
| | <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane • ciężkie działania niepożądane • utrata z badania z powodu działań niepożądanych • zgony • obecność inhibitora |

PD – profilaktyka długoterminowa, PO – profilaktyka okołozabiegowa; LD – leczenie dorażne

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja i klasyfikacja

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną dziedziczną w sposób recesywny sprzężony z płcią. Spowodowana jest zmniejszeniem aktywności czynnika VIII krzepnięcia krwi (czynnik/globulina antyhemofilowa – AHF) w osoczu poniżej 50% wartości należnej (< 0,5 j.m.). Klasyfikacja ciężkości przebiegu choroby opiera się na stopniu niedoboru czynnika VIII, wyrażonym jako odsetek normy lub w jednostkach międzynarodowych (1 j.m. to aktywność czynnika VIII w 1 ml prawidłowego świeżego osocza, uzyskanego z krwi zmieszanej w stosunku 9:1 z 3,2% roztworem cytrynianu sodu). Wyniki prawidłowe znajdują się w przedziale 50–150 % lub 0,5–1,5 j.m. W zależności od aktywności czynnika VIII wyróżnia się:

- postać ciężką – aktywność czynnika VIII < 1% normy (< 0,01 j.m./ml),
- postać umiarkowaną – aktywność czynnika VIII 1–5% normy (0,01–0,05 j.m./ml),
- postać łagodną – aktywność czynnika VIII 5–49% normy (0,05–0,5 j.m./ml). [2–4]

2.2. Epidemiologia

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7/100 000. [3] Jest to schorzenie dotyczące głównie mężczyzn. Ich córki są nosicielkami hemofilii, a synowie zdrowi. Kobiety nosicielki mają 50% prawdopodobieństwa przekazania choroby synom, natomiast możliwość wystąpienia hemofilii u homozygotycznej kobiety jest bardzo mała – ok. 3 przypadki na miliard osób. [2]

Częstość występowania hemofilii w Polsce szacuje się na 1:12 300 mieszkańców. [5] Od 1991 roku prowadzony jest w Polsce krajowy rejestr chorych na hemofilię oraz inne wrodzone skazy krwotoczne. W 2003 roku obejmował on 2269 pacjentów z hemofilią, w tym 1953 osoby z hemofilią A. Aktualizacja danych z rejestru do lipca 2011 roku obejmowała 2605 osób z hemofilią, w tym 2216 osoby z hemofilią typu A oraz 389 osób z hemofilią typu B. Blisko połowa chorych to osoby ze zdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii typu A lub B (47% w obydwu przypadkach). Dostępne dane wskazują także, że 7% pacjentów cierpi na hemofilię typu A powikłaną inhibitorem (Tabela 3). [5]

Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i chorobowości na HA opisano w Analizie Wpływu na Budżet. [6]. Zgodnie z danymi prezentowanymi w raporcie liczba nowych przypadków na 100 000 noworodków płci męskiej wynosi od 18,5 do 23,1 (Tabela 2).

Tabela 2.
Hemofilia, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej

| Badanie | Państwo | Okres objęty badaniem | Liczba nowych przypadków ^a | Liczba chorych | Zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej | | |
|------------------|----------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|--|-----|-------------------|
| | | | | | A | B | A+B |
| Bauduer 2002 | Francja | 1986-2001 | 5 A, 0 B | 39 A, 2 B | 18,5 | 0 | 18,5 |
| Koumbarelis 1994 | Grecja | 1952-1976 | 376 A, 72 B | 531 | 19,3 | 3,7 | 23,1 |
| Rosendaal 1990 | Holandia | brak danych | brak danych | brak danych | - | - | 20,6 ^b |
| Soucie 1998 | USA | 1982-1994 | - | 2 156 A, 589 B | - | - | 19,9 ^b |

a) liczba noworodków z hemofilią w analizowanym okresie; b) wyznaczone na podstawie chorobowości

Zapadalność na hemofilię A w Polsce w 2009 oszacowana w oparciu o dane z rejestru oraz odnalezione badania epidemiologiczne wynosi 15,8-19,7 na 100 000 noworodków płci męskiej, Maksymalna wartość współczynnika chorobowości na hemofilię A w Polsce oszacowana na podstawie danych z krajowego rejestru w 2004 roku wynosiła 16,0 w grupie wiekowej 20–29 a w 2009 roku wyniosła 15,8 w grupie wiekowej 15–44. [6]

Tabela 3.
Liczba zarejestrowanych chorych na hemofilię w Polsce (dane na 2011 r.) [5]

| Rodzaj hemofilii | Liczba chorych (% ogółu chorych) | |
|-----------------------|----------------------------------|-------------|
| | Hemofilia A | Hemofilia B |
| Ciężka | 1037 (47%) | 184 (47%) |
| Umiarkowana | 325 (15%) | 83 (21%) |
| Łagodna | 698 (31%) | 119 (31) |
| Powikłana inhibitorem | 156 (7%) | 3 (1%) |
| Razem | 2216 (100%) | 389 (100%) |

2.3. Etiologia i patogenezą

Czynnik VIII jest syntetyzowany głównie w wątrobie, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. [4, 7] Jest najmniej stabilnym spośród czynników krzepnięcia. W krwiobiegu występuje w niekowalencyjnym połączeniu z czynnikiem von Willebranda. Zabezpiecza to przed jego przedwczesną degradacją i umożliwia transport do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. [7] Okres półtrwania czynnika VIII wynosi 12 godzin. Gen dla czynnika VIII krzepnięcia krwi znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28). Najczęstszym defektem, prowadzącym w 45% do rozwoju ciężkiej postaci hemofilii, są duże inwersje i translokacje w obrębie eksonów 1–22. Mutacja ta powstaje prawie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. [8] Rzadziej występują mutacje

punktowe (85% – zmiany sensu¹, 15% – nonsensowne²) oraz duże i małe delecje lub insercje. W 30–50% przypadków mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. [3, 9]

Mutacje prowadzą do braku syntezy czynnika VIII, zmniejszenia jego syntezy bądź też do wytwarzania białka nieaktywnego biologicznie. Rzeczywisty niedobór czynnika VIII krzepnięcia krwi występuje u ok. 90% chorych na hemofilię A. Ta odmiana określana jest jako CRM (-) (*cross-reactive material negative*). W pozostałych 10% przypadków za pomocą przeciwciał stwierdza się obecność czynnika VIII, chociaż nie wykazuje on aktywności biologicznej – CRM (+) (*cross-reactive material positive*). [2]

U nosicieli zmutowanego genu najczęściej występuje obniżenie osoczowego poziomu czynnika VIII. W związku z tym, że do prawidłowego krzepnięcia wystarczy 25% aktywności prokoagulacyjnej [4], nie dochodzi u nich do rozwinięcia objawów choroby. Wyjątki dotyczą kobiet z dodatkowymi zaburzeniami chromosomu X (np. zespół Turnera, skrajna lyonizacja³) oraz przypadków odziedziczenia genów hemofilii od obu rodziców. [3]

Proces krzepnięcia krwi można podzielić na hemostazę pierwotną i wtórną. Hemostaza pierwotna polega na adhezji, aktywacji i agregacji płytek krwi, co prowadzi do wytworzenia niestabilnego, wiotkiego czopa hemostatycznego. Pod wpływem wydzielanych miejscowo przez płytki cytokin dochodzi do skurczu uszkodzonego naczynia krwionośnego. Hemostaza wtórna obejmuje kaskadową aktywację kolejnych czynników krzepnięcia krwi, w tym czynnika VIII. Ten ostatni katalizuje przekształcenie fibrynogenu w fibrynę (włóknik), który stabilizuje czop hemostatyczny (Rysunek 1). Objawy hemofilii A wynikają z upośledzenia hemostazy wtórnej. Niedobór czynnika VIII powoduje niedostateczne wytwarzanie trombiny, a tym samym zaburzenie wytwarzania fibryny, co uniemożliwia stabilizację czopa hemostatycznego. Taki skrzep łatwo ulega destrukcji, prowokując nadmierne krwawienie. [3, 9]

¹ Mutacja zmiany sensu – zmiana sekwencji zasad prowadząca do powstania kodonu, który odpowiada za wbudowanie innego aminokwasu w łańcuch polipeptydowy.

² Mutacja nonsensowna – zmiana sekwencji zasad prowadząca do powstania kodonu „stop”, który odpowiada za zakończenie syntezy łańcucha polipeptydowego.

³ Skrajna lyonizacja – losowe wyłączenie prawidłowego chromosomu X z procesu translacji informacji genetycznej; translacji ulega jedynie nieprawidłowy chromosom z mutacją w obrębie genu dla czynnika VIII, co prowadzi do wystąpienia hemofilii A u kobiety.

- końska stopa – krwiak w mięśniu brzuchatym łydki. [4, 9]

Charakterystyczne dla wszystkich postaci hemofilii A jest przedłużające się, obfite krwawienie występujące po ekstrakcji zęba, resekcji migdałków czy jakimkolwiek zabiegu operacyjnym w przypadku niezastosowania profilaktycznego, okołozabiegowego leczenia hemostatycznego. W razie niepodjęcia leczenia prowadzą one w szybkim czasie do wykrwawienia i zgonu. [2, 4, 9]

U pacjentów z hemofilią często pojawia się krwiomocz, z reguły bez żadnej patologii stwierdzonej w układzie moczowym. Zwykle ma on charakter samoograniczający się [4], chociaż w przypadku dużego nasilenia wywołuje uporczywy ból okolicy lędźwiowej i może prowadzić do klinicznie istotnej niedokrwistości. [9]

U osób z hemofilią mogą również wystąpić krwawienia do innych narządów lub tkanek, najczęściej przy współistnieniu innych schorzeń. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego zwykle związane jest z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także krwotocznym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Chorzy z wieloletnim przebiegiem hemofilii, zainfekowani wirusem zapalenia wątroby typu C, mogą również krwawić z żyłaków przełyku lub dna żołądka (w związku z przebudową marską wątroby i wzrostem ciśnienia w układzie żyły wrotnej). [9]

Najbardziej niebezpieczne są dla chorych krwawienia do jamy ustno-gardłowej i centralnego systemu nerwowego. Krwawienie do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej grozi asfiksją [3], może wymagać intubacji w trybie pilnym bądź wykonania tracheostomii celem utrzymania drożności dróg oddechowych. [4, 9] Krwawienie śródczaszkowe występuje u ok. 5% chorych i jest obarczone wysoką śmiertelnością. Nie musi go poprzedzać uraz i może przebiegać bez charakterystycznych dla krwawienia śródczaszkowego objawów neurologicznych. [2–4, 8]

Tabela 4.
Objawy występujące w poszczególnych postaciach hemofilii A

| Postać hemofilii | Główne objawy |
|------------------|---|
| Ciężka | <ul style="list-style-type: none"> • samoistne krwawienia do stawów, artropatia, • samoistne krwawienia podskórne i domięśniowe, • nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcji zęba, zabiegach chirurgicznych. |
| Umiarkowana | <ul style="list-style-type: none"> • krwotoki do stawów po niewielkich urazach, rzadko artropatia, • krwawienia podskórne i domięśniowe po niewielkich urazach, • nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcji zęba, zabiegach chirurgicznych. |
| Łagodna | <ul style="list-style-type: none"> • nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcji zęba, zabiegach chirurgicznych. |

2.5. Rozpoznanie

Podejrzenie hemofilii nasuwają objawy skazy krwotocznej i dodatni wywiad rodzinny, dotyczący zwłaszcza rodziny matki chorego. W pierwszej kolejności należy wykonać przesiewowe testy hemostazy:

- liczba płytek krwi (PLT),
- czas krwawienia (BT),
- czas protrombinowy (PT),
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT),
- czas trombinowy (TT) lub stężenie fibrynogenu. [3, 4, 9]

W hemofilii liczba płytek krwi (PLT) i czas protrombinowy (PT) pozostają w normie, podczas gdy wydłużeniu ulega czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). [2–4, 9]

Tabela 5.
Wyniki badań przesiewowych hemostazy w diagnostyce różnicowej skaz krwotocznych [2, 9]

| Skaza krwotoczna | PLT | BT | PT | APTT | TT |
|-------------------------|---------|---------|----|----------|----|
| Zdrowy | N | N | N | N | N |
| Hemofilia A i B | N | N | N | ↑ lub N* | N |
| Choroba von Willebranda | N lub ↓ | N lub ↑ | N | N lub ↑ | N |
| Trombocytopatia | N lub ↓ | N lub ↑ | N | N | N |

N – wartości w granicach normy.

*Wartość APTT może utrzymywać się w granicach normy u chorych z łagodną postacią hemofilii, gdy poziom czynnika VIII (lub IX w hemofilii B) wynosi > 30% wartości należnej.

Celem postawienia ostatecznego rozpoznania nieodzowne jest wykonanie testów laboratoryjnych oceniających aktywność czynnika VIII w osoczu. [2–4, 9] Do oznaczenia prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII (VIII:C) najczęściej wykorzystywana jest metoda jednostopniowa, oparta na pomiarze APTT lub rzadziej metoda dwustopniowa, w której stosuje się substrat chromogenny. [3, 9] Po rozpoczęciu leczenia substytucyjnego preparatem czynnika VIII badania te powtarza się celem monitorowania jego skuteczności. W przeciwieństwie do hemofilii B, rozpoznanie hemofilii A może być postawione już u noworodka, jako że poziom czynnika VIII jest taki sam w okresie noworodkowym, jak i w wieku dorosłym. [9]

U nosicieli hemofilii również wykonuje się oznaczenie VIII:C, należy jednak pamiętać, że prawidłowa aktywność czynnika VIII nie wyklucza nosicielstwa. Prawdopodobieństwo nosicielstwa można oszacować poprzez porównanie aktywności czynnika VIII z zawartością antygeny czynnika von Willebranda (AWF Ag) w osoczu. Jeżeli stosunek VIII:C/AWF Ag jest mniejszy niż 0,7, prawdopodobieństwo nosicielstwa wynosi 80%. [11] Powyższa metoda nie jest dokładna, dlatego każda potencjalna nosicielka powinna mieć możliwość wykonania badań genetycznych, które wykazują nosicielstwo z prawdopodobieństwem 95%. [9]

2.6. Leczenie

Pomimo intensywnych, wieloletnich badań nad leczeniem przyczynowym hemofilii, w dalszym ciągu pozostaje ona schorzeniem nieuleczalnym. Podstawą terapii jest suplementacja niedoborowego czynnika i hamowanie fibrylizy, a więc postępowanie objawowe, które dzieli się na profilaktykę oraz leczenie doraźne:

Profilaktyka polega na uzupełnianiu czynnika VIII, co ma zapobiegać wystąpieniu krwawienia. Wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki:

- profilaktykę pierwotną: regularne podawanie koncentratu czynnika VIII rozpoczęte przed lub po pierwszym epizodzie krwawienia dostawowego; obejmuje okres od 2 r.ż. co najmniej do czasu zakończenia wzrastania kośćca (prewencja artropatii),
- profilaktykę wtórną: regularne podawanie koncentratu czynnika VIII po wystąpieniu ≥ 2 epizodów krwawienia dostawowego; obejmuje okres po 2 r.ż. do co najmniej 18 r.ż. (zmniejsza tempo postępowania artropatii),
- profilaktykę krótkoterminową: regularne podawanie koncentratu czynnika VIII u chorego z artropatią hemofilową przez okres od kilku tygodni do kilku miesięcy; hamuje powtarzające się krwawienia do określonego stawu, zapobiega krwawieniom dostawowym w trakcie fizjoterapii,
- profilaktykę okołoperacyjną: podawanie koncentratu czynnika VIII przed zabiegiem operacyjnym, stosowane do czasu wygojenia rany (prewencja krwawień okołoperacyjnych).

Leczenie doraźne polega na podaży czynnika VIII w trakcie aktywnego krwawienia w celu jego zahamowania. [2–4, 9]

Celem nadrzędnym w postępowaniu u chorych na hemofilię A (zwłaszcza, gdy poziom czynnika VIII spada $\leq 1\%$) jest zapobieganie krwawieniom spontanicznym w obrębie mięśni i stawów, zwalczanie ostrych masywnych krwawień, a także utrzymywanie skutecznej hemostazy w trakcie procedur inwazyjnych. Schemat postępowania powinien być uzależniony od objawów i stanu klinicznego pacjenta, a nie tylko od poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Krwawienia wywołujące silne dolegliwości bólowe oraz będące zagrożeniem życia lub zdrowia wymagają hospitalizacji, natomiast większość wylewów do stawów i mięśni oraz profilaktyka pierwotna, wtórna i krótkoterminowa mogą być prowadzone w warunkach domowych. [8]

U pacjentów z hemofilią typu A należy unikać leków upośledzających funkcję płytek krwi, jak np. kwas acetylosalicylowy, a także wstrzyknąć domięśniowych. [3]

W profilaktyce i leczeniu krwawień stosuje się:

- liofilizowane osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII) – wytwarzane z ludzkiego osocza pobranego od tysięcy dawców, oczyszczane w toku produkcji i poddawane procedurom inaktywacji/eliminacji wirusów (przed wprowadzeniem tej procedury były one źródłem zakażenia HBV, HCV oraz HIV), zwykle zawierają domieszkę czynnika von Willebranda; podanie 1 j.m. pdFVIII powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 1,5–2% normy, okres półtrwania w osoczu wynosi 8–12 godzin i warunkuje częstość podawania, profilaktyczne podawanie pdFVIII w ilości 25–40 j.m./kg m.c. 3 razy w tygodniu chroni przed rozwojem ciężkiej artropatii [3, 9],
- liofilizowane rekombinowane koncentraty czynnika VIII (rFVIII) – dostępne na rynku preparaty 1, 2 i 3 generacji (Tabela 6) wytwarzane są metodami inżynierii genetycznej, do komórek ssaków zostaje wprowadzony gen dla VIII czynnika krzepnięcia i podlega on kolejno procesom transkrypcji i translacji; uwalniany do podłoża czynnik jest oczyszczany metodami immunochromatograficznymi i stabilizowany za pomocą związków białka lub cukru; najnowsze rFVIII 3 generacji są wytwarzane na podłożach niezawierających białek ludzkich ani zwierzęcych, a do ich stabilizacji również nie są stosowane preparaty ludzkiej albuminy, co eliminuje ryzyko immunizacji i odpowiedzi alergicznej; podobnie jak pdFVIII, rFVIII są poddawane procesowi inaktywacji/eliminacji wirusów (choć nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia infekcji wirusowych poprzez iniekcje tych preparatów); dawkę ustala się wg wzoru [8]:

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{pożądane zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \times 0,5$$
- desmopresynę – pochodna hormonu antydiuretycznego (ADH) jest lekiem z wyboru w łagodnej hemofilii A (powoduje przejściowe zwiększenie poziomu czynnika VIII i czynnika von Willebranda w krążeniu poprzez stymulację ich uwalniania z komórek śródbłonka, wyczerpanie śródbłonkowych rezerw następuje w trakcie 5–7 dni), podawana dożylnie w dawce 0,3 µg/kg m.c. powoduje od 2- do 5-krotne zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu [3, 9],
- leki antyfibrynolityczne – kwas epsilon-aminokapronowy (EACA) i kwas traneksamowy (TA): stosowane dożylnie lub doustnie poprzez stabilizację skrzepu hamują krwawienia śluzówkowe z jamy ustnej, jamy nosogardłowej, przewodu pokarmowego, a także u nosicieli hemofilii – z dróg rodnych; wykazujący silniejsze działanie i obecnie częściej stosowany TA podaje się w dawce 15 mg/kg m.c. co 8 godzin (bez względu na drogę podania) [3, 9],
- środki hemostatyczne o miejscowym działaniu – gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina, żele płytkowe; są one stosowane w chirurgii ogólnej, ortopedii, a także w stomatologii; ich działanie opiera się na wytworzeniu rusztowania dla powstającego skrzepu i niewielkim mechanicznym ucisku rany [8],

- fizykoterapię – ćwiczenia izometryczne, bierne i czynne powinny być wdrożone jak najszybciej po ustąpieniu ostrych objawów; zapewniają one utrzymanie prawidłowej ruchomości czynnej i biernej stawów, zapobiegają osłabieniu siły mięśniowej i pomagają w utrzymaniu ich prawidłowego napięcia [10],
- zabiegi ortopedyczne – obejmują procedury doraźne, jak np. punkcja ostrego krwiaka, nieoperacyjna stabilizacja stawów poprzez okresowe unieruchomienie w szynach gipsowych bądź specjalnych stabilizatorach, a także, u chorych z poważnymi zmianami stawowymi, u których inne metody lecznicze zawodzą, procedury inwazyjne, np. synowektomię czy artroplastykę. [10, 12]

Tabela 6.
Charakterystyka preparatów rekombinowanych czynnika VIII

| Generacja | Nazwy preparatów | Obecność ludzkich i/lub zwierzęcych białek w medium komórkowym | Obecność ludzkich i/lub zwierzęcych białek w ostatecznym produkcie | Stabilizator dla rFVIII |
|-----------|--|--|--|-------------------------|
| Pierwsza | Recombine, Kogenate, Helixate | TAK | TAK | Albumina ludzka |
| Druga | ReFacto, Kogenate Bayer/FS (Helixate Nexgen/ FS) | NIE | TAK | Sukroza |
| Trzecia | Advate | NIE | NIE | Trehaloza |

2.7. Powikłania hemofilii typu A

U pacjentów z hemofilią może dojść do rozwoju różnorodnych powikłań, które mogą być zarówno następstwem samej choroby (np. artropatia, niedokrwistość), jak również konsekwencją leczenia (transmisja wirusów, powstanie inhibitora dla czynnika VIII).

Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII

Szacuje się, że inhibitor pojawia się u 30–52% [13] chorych na hemofilię A stosujących egzogenny czynnik VIII. Prowadzi do dezaktywacji egzogenego czynnika VIII uniemożliwiając tym samym skuteczne leczenie i profilaktykę krwawień. Nie wykazano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał a rodzajem stosowanego koncentratu czynnika VIII [9, 13, 14], natomiast udowodniono związek produkcji inhibitora z pewnymi defektami genetycznymi w obrębie genu dla czynnika VIII (ryzyko wzrasta w przypadku inwersji w obrębie 22 intronu, dużych delecji oraz mutacji nonsensownych), a także większe prawdopodobieństwo jego wystąpienia u pacjentów rasy czarnej oraz u chorujących na ciężką postać hemofilii. [13] W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej

na podawany czynnik VIII inhibitory zostały podzielone na silne – o wysokim mianie (≥ 5 BU/ml) i słabe – o niskim mianie (< 5 BU/ml), a pacjenci odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen. [8]

Nadrzędnym celem postępowania u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorami jest trwała eliminacja inhibitora (indukcja immunotolerancji) i doraźne hamowanie krwawień. Pierwszy z nich osiąga się poprzez przeprowadzenie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI), która opiera się na uzyskaniu tolerancji immunologicznej poprzez regularne wlewy czynnika VIII w dawkach zależnych od czynników prognostycznych osiągnięcia stanu tolerancji odpornościowej. Korzystne czynniki prognostyczne to: poziom inhibitora bezpośrednio przed rozpoczęciem ITI poniżej 10 BU/ml, maksymalne miano historyczne inhibitora poniżej 200 BU/ml oraz odstęp czasowy pomiędzy wykryciem inhibitora a rozpoczęciem ITI krótszy niż 5 lat. Do niekorzystnych czynników prognostycznych zalicza się: miano inhibitora przed rozpoczęciem ITI przekraczające 10 BU/ml, maksymalne miano historyczne powyżej 200 BU/ml oraz czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia ITI przekraczający 5 lat. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi zaleca się stosowanie wyższych dawek czynnika VIII. Za skuteczną uznaje się ITI, która prowadzi do osiągnięcia czasu biologicznego półtrwania czynnika VIII przekraczającego 6 godzin, odzyskania czynnika VIII powyżej 66% przewidywanej wartości oraz do spadku miana inhibitora poniżej 0,6 BU/ml. [8] Ponadto 2 kolejne ekspozycje na czynnik VIII muszą przebiegać bez narastania miana inhibitora. Doraźne leczenie epizodów krwawienia w przypadku inhibitora o niskim mianie (< 5 BU/ml, słabego) opiera się na stosowaniu koncentratu czynnika VIII w większych dawkach. Jeżeli miano inhibitora przekracza 5 BU/ml (inhibitor silny), zalecaną interwencją jest koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (FEIBA) w dawce 50–100 j./kg m.c. co 8–12 godzin lub rekombinowany aktywowany czynnik VII (VIIa) w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. co 2 godziny do uzyskania prawidłowej hemostazy. [3, 9]

Artropatia

Artropatia jest najczęstszą przyczyną kalectwa u dorosłych chorych na hemofilię w Polsce. [3, 4] Powtarzające się wylewy do stawów prowadzą do przewlekłego zapalenia błony maziowej, a w konsekwencji do nieodwracalnego zniszczenia struktur chrzęstnych i kostnych stawu. Równolegle do destrukcji stawu przebiegają intensywne procesy włóknienia, które przyczyniają się do deformacji i ograniczenia ruchomości. W konsekwencji mięśnie odpowiedzialne za ruch w stawie ulegają zanikowi. [8]

Zakażenia wirusowe

Zakażenia wirusowe związane są ze stosowaniem preparatów krwiopochodnych. Obecnie ryzyko rozwinienia zakażeń HBV, HCV czy HIV jest znikome w związku procesem inaktywacji/eliminacji wirusów. [3, 9, 12]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W LECZENIU HEMOFILII TYPU A

W celu określenia standardów postępowania w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A dokonano niesystematycznego przeszukania literatury, ukierunkowanego na identyfikację wytycznych opracowanych przez polskie oraz zagraniczne towarzystwa publikujące we wskazanym obszarze tematycznym. Łącznie zidentyfikowano 5 dokumentów, w tym zalecenia opracowane przez:

- Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów (PTHT) z 2008 r. [15]
- World Federation of Hemophilia (WFH) z 2005 r. [16]
- United Kingdom Hemophilia Center Doctors organization (UKHCDO) z 2008 oraz 2010 r. [17, 18]
- Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO) we współpracy z australijskim Ministerstwem Zdrowia oraz australijską agencją HTA (AHTA) z 2006 r. [19]

3.1. Zalecenia PTHT 2008

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez PTHT w profilaktyce oraz leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A należy wdrożyć terapię substytucyjną, polegającą na uzupełnieniu niedoboru czynnika krzepnięcia. W tym celu podaje się koncentraty czynnika VIII, wystawione na działanie skutecznych procedur inaktywacji wirusów.

Wytyczne jako opcję pierwszego wyboru wskazują na rekombinowane czynniki krzepnięcia, w uzasadnieniu takiego stanowiska podając potencjalnie mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych – w tym także patogenów dotąd niepoznanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, u których nie wykryto obecności HCV, HBV oraz HIV. Jedynie w wybranych przypadkach bardziej korzystna może być substytucja koncentratami zawierającymi czynnik von Willebranda (osoczopochodnymi), jednakże decyzję o zastosowaniu takich preparatów powinien podejmować klinicysta z dużym doświadczeniem w leczeniu hemofilii. Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów świeże osocze oraz krioprecypitat nie powinny być stosowane w terapii substytucyjnej, z wyjątkiem nagłych sytuacji, w których inne, oczyszczone preparaty nie są dostępne.

Zgodnie z zaleceniami PTHT desmopresyna stanowi lek z wyboru tylko u chorych z łagodną postacią hemofilii. W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie, a także w przypadku istnienia przeciwwskazań do zastosowania desmopresyny, należy włączyć terapię substytucyjną.

Stosowanie leków wspomagających, wśród których wymienione zostały leki antyfibrynolityczne oraz leki hemostatyczne o działaniu miejscowym, rekomendowane jest wyłącznie w wybranych sytuacjach klinicznych.

Przy wyborze strategii postępowania u każdego pacjenta należy dążyć do wdrożenia regularnej profilaktyki substytucyjnej, szczególnie u osób poniżej 18 r.ż (profilaktyka pierwotna).

3.2. Zalecenia WFH 2005

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez WFH w 2005 r., podstawowym celem postępowania z chorymi na hemofilię jest rutynowe wdrażanie profilaktyki substytucyjnej. Leczenie doraźne należy podejmować w momencie wystąpienia epizodu krwotocznego, nie później niż do 2 godz. od momentu jego rozpoznania.

Podstawową grupę leków rekomendowanych w profilaktyce i leczeniu krwawień stanowią koncentraty czynników krzepnięcia. Świeżo mrożone osocze oraz krioprecypitaty należy stosować wyłącznie, wtedy gdy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne. Desmopresyna z kolei jest lekiem nieefektywnym w terapii ciężkiej postaci hemofilii. Zastosowanie znajduje natomiast w leczeniu krwawień u kobiet będących nosicielkami genu hemofilii.

Wytyczne WFH nie wyodrębniają opcji preferowanej spośród rekombinowanych oraz osoczopochodnych czynników krzepnięcia, uznając, że ostateczny wybór preparatu powinien zostać podjęty w oparciu o lokalne standardy postępowania. Zasygnalizowano jednak, iż pomimo wysoce rozwiniętych technik oczyszczania ludzkiego osocza, pewne typy patogenów są wciąż relatywnie odporne na eliminację (parwovirus B19) lub niewykrywalne na etapach skriningu pobranego osocza (wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba).

3.3. Zalecenia AHCDO 2006

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi w 2006 r. przez AHCDO oraz AHTA na potrzeby australijskiego Ministerstwa Zdrowia, za podstawowe podejście terapeutyczne uznaje się leczenie substytucyjne dostępnymi na rynku koncentratami czynnika FVIII. Desmopresynę można rozważyć u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby.

Regularne stosowanie terapii substytucyjnej należy rozpocząć dopiero po wystąpieniu pierwszego epizodu krwotocznego. Wdrażanie profilaktyki na etapie zdiagnozowania choroby nie jest rekomendowane ze względu na prawdopodobieństwo wzrostu ryzyka wystąpienia inhibitora.

Terapię z wyboru stanowią rekombinowane preparaty czynnika VIII, bez względu na cel ich zastosowania (tj. profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie na żądanie).

3.4. Zalecenia UKHCDO 2008 i 2010

Wytyczne UKHCDO opracowane zostały w dwóch dokumentach. Zalecenia opublikowane w 2008 r. skupiają się na wyborze odpowiedniej opcji terapeutycznej w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią. Z kolei w dokumencie wydanym w 2010 r. sformułowano najważniejsze zalecenia z zakresu doboru strategii postępowania.

W grupie preparatów znajdujących zastosowanie w leczeniu hemofilii lekami z wyboru, rekomendowanymi przez UKHCDO, są rekombinowane czynniki krzepnięcia. Koncentraty te powinny być stosowane u wszystkich pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze szczególnym uwzględnieniem grup bez wcześniejszej ekspozycji na czynniki osoczopochodne.

Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć niezwłocznie u wszystkich dzieci ze zdiagnozowaną ciężką postacią choroby. U pozostałych pacjentów regularną terapię substytucyjną należy zaimplementować w momencie wystąpienia drugiego krwawienia dostawowego lub ostrego krwawienia do tkanek miękkich.

3.5. Podsumowanie

Większość wytycznych jako leki z wyboru w terapii pacjentów z hemofilią wskazuje rekombinowane preparaty czynnika FVIII. Wyjątek stanowią wytyczne WFH, które nie wyodrębniają opcji preferowanej, pozostawiając ostateczną decyzję uwarunkowaniom lokalnym, przy czym wskazują na potencjalne ryzyko transmisji czynników zakaźnych w przypadku stosowania preparatów osoczopochodnych, pomimo wysoko rozwiniętej technologii ich oczyszczania.

Świeżo mrożone osocze oraz krioprecypitaty nie są zalecane w leczeniu niedoboru cz. FVIII, chyba że inne preparaty nie są w danym momencie dostępne.

Strategia postępowania powinna opierać się na regularnym podawaniu preparatów substytucyjnych, szczególnie u dzieci. Regularną profilaktykę należy rozpocząć po 1. lub 2. epizodzie krwotocznym (Tabela 7).

Tabela 7.
Podsumowanie najważniejszych zaleceń postępowania w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią

| Obszar zaleceń | Zalecenia | Dokument |
|-----------------------|---|--------------------|
| Koncentraty cz. FVIII | Rekomendowane stosowanie rekombinowanych cz. FVIII , szczególnie u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na osoczopochodne koncentraty oraz u pacjentów niezainfekowanych HBV, HCV i HIV. | PTHT, UKHCDO, AHDO |
| DDAVP | Opcjonalnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby. Opcja z wyboru w łagodnej postaci HA, o ile odpowiedź jest satysfakcjonująca. | WFH, PTHT |

| Obszar zaleceń | Zalecenia | Dokument |
|-------------------------|--|--------------------------|
| Inne leki | Leki antyfibrynolityczne i miejscowe leki hemostatyczne rekomendowane są pomocniczo w wybranych sytuacjach klinicznych. | PTHT |
| Strategia terapeutyczna | Rekomendowane jest regularne stosowanie terapii substytucyjnej, najczęściej po wystąpieniu 1-2 wcześniejszych epizodów krwotocznych. | PTHT, UKHCDO, AHCDO, WFH |

4. AKTUALNA PRAKTYKA W POLSCE

Aktualną praktykę kliniczną w terapii hemofilii przedstawiono w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego przez ██████████ na zlecenie Baxter Polska Sp. z o.o.

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████

Tabela 8.

| [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, z zawężeniem do technologii najczęściej stosowanych i najsukuteczniejszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

W profilaktyce oraz leczeniu doraźnych epizodów krwotocznych stosowane są:

- liofilizowane **osoczopochodne koncentraty** czynnika VIII,
- liofilizowane **rekombinowane koncentraty** czynnika VIII,
- **desmopresyna**,
- **leki antyfibrynolityczne**,
- **środki hemostatyczne**, takie jak: gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina, żele płytkowe.

Obecnie złotym standardem postępowania w terapii hemofilii jest substytucyjne podawanie koncentratów czynnika VIII. Stosowanie świeżo mrożonego osocza czy krioprecypitatu, które nie są poddawane właściwym procesom inaktywacji wirusów, jest nierekomendowane. Desmopresyna z kolei jest lekiem nieskutecznym w terapii ciężkiej postaci hemofilii. Opcjonalnie można ją rozważyć w przypadku hemofilii łagodnej lub umiarkowanej. Pozostałe leki wymieniane są w grupie tzw. „preparatów wspomagających” właściwe leczenie i wykorzystywane są w wybranych sytuacjach, głównie w celu osiągnięcia lokalnej hemostazy. Z tego względu pulę potencjalnych komparatorów zawężono w pierwszej kolejności do koncentratów czynników krzepnięcia.

Spośród nich grupę leków preferowanych przez wytyczne stanowią rekombinowane czynniki krzepnięcia. Szczególnie dzieci, osoby niezainfekowane (HCV, HBV, HIV) lub niewystawione wcześniej na działanie czynników osoczopochodnych powinny otrzymać w pierwszej kolejności produkty pozbawione osocza ludzkiego.

Pomimo zaleceń wytycznych praktyki klinicznej w Polsce nadal dominują czynniki osoczopochodne, co w dużej mierze wynika ze sposobu ich finansowania (zakup centralny w przetargach publicznych). Przeprowadzone w 2011 r. badanie ankietowe wykazało, że w tej grupie produktów najczęściej stosowanym lekiem jest Immunate, drugim w kolejności natomiast Octanate. [20, 21] Również dane z przetargów na rok 2011 wskazują, że największy udział stanowi Immunate. [22–24]

Wyniki badania ankietowego wykazały, że w grupie czynników rekombinowanych do produktów najczęściej stosowanych w warunkach polskich, poza Recombinate, należą Kogenate Bayer (sprzedawany również pod nazwą Helixate Nexgen) oraz Advate. Zdecydowanie najrzadziej

stosowanym preparatem spośród czynników rekombinowanych jest ReFacto, który stosowało 0,97% dorosłych pacjentów z hemofilią umiarkowaną.

W świetle powyższych danych uznano, że w ramach analizy klinicznej preparat Recombinate należy porównać w pierwszej kolejności z najczęściej stosowanymi w Polsce czynnikami osoczopochodnymi (komparatory podstawowe), natomiast jako komparatory dodatkowe wybrano dwa preparaty rekombinowane, również kierując się częstością ich stosowania w Polsce (Tabela 10).

Tabela 10.
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów

| Grupa leków | Produkt leczniczy | Uzasadnienie wyboru komparatora |
|----------------------------------|-------------------|--|
| Osoczopochodne koncentraty FVIII | Immunate | Najczęściej stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce |
| | Octanate | |
| Rekombinowane koncentraty FVIII | Kogenate Bayer | Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej stanowią terapię z wyboru, najczęściej stosowane spośród rekombinowanych czynników VIII w Polsce |
| | Advate | |

W przeprowadzonym badaniu ankietowani lekarze wskazali, że stosowanie preparatu Refacto w Polsce było dotychczas sporadyczne i ograniczone wyłącznie do doraźnego leczenia krwawień u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii typu A. Ze względu na niskie rozpowszechnienie uznano, że preparat Refacto w warunkach polskich nie spełnia kryterium komparatora dla analiz HTA.

6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. Recombinate

Recombine jest koncentratem ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi (rFVIII) pierwszej generacji. [25–27] Czynniki VIII jest wytwarzany w oparciu o technologię inżynierii genetycznej przez komórki jajnika chomika chińskiego. Uzyskany FVIII jest cząsteczką pełnej długości. [27] Preparat następnie poddawany jest procesowi oczyszczania, polegającym na zastosowaniu metod chromatografii immunopowinowactwa (z wykorzystaniem monoklonalnych przeciwciał mysich) oraz dwukrotnej chromatografii wymiany jonowej. Preparat nie przechodzi osobnego etapu inaktywacji wirusów. [25, 26] Zawiera śladowe ilości przeciwciał mysich, białek i DNA pochodzącego z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. W związku z procesem oczyszczania koncentrat zawiera znikome ilości stabilizującego czynnika von Willebranda, dlatego w celu stabilizacji cząsteczki FVIII zawieszony jest w roztworze ludzkiej pasteryzowanej albuminy. [25–27]

Grupa farmakoterapeutyczna: Ludzki rekombinowany czynnik VIII, kod ATC: B02BD

Rejestracja: Recombinate był pierwszym rekombinowanym czynnikiem VIII dopuszczonym do obrotu. W Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany dnia: 10.12.1992 roku. [28] Podmiotem odpowiedzialnym jest Baxter Healthcare Corporation. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Stanach Zjednoczonych 103375/0. [28] W Polsce lek został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwoleń nr: 14216 (250 IU), 14217 (500 IU) oraz 14218 (1000 IU).

Mechanizm działania: FVIII jest nieenzymatycznym kofaktorem w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia krwi. W obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynnik IXa. Po podaniu Recombinate następuje zwiększenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w osoczu, co czasowo może korygować zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię A. [29]

Wskazania do stosowania: Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII krzepnięcia krwi).

Preparat zawiera jedynie śladowe ilości czynnika von Willebranda, dlatego nie jest wskazany w chorobie von Willebranda. [30]

Dawkowanie i sposób podania: preparat do podawania dożylnego. Pojedyncza dawka preparatu jest dobierana w taki sposób, aby bezpośrednio po infuzji uzyskać docelową wartość czynnika VIII w osoczu. Zarówno poziom docelowy, jak i czas stosowania (liczba infuzji) uzależnione są od stanu klinicznego (Tabela 11). [27, 30]

Tabela 11.
Zalecane dawkowanie Recombinate [30]

| Krwawienie | | |
|--|---|---|
| Stopień krwawienia | Wymagany szczytowy poziom FVIII w osoczu po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Wczesne krwawienie śródstawowe lub krwawienie do mięśnia lub krwawienie ze śluzówek jamy ustnej | 20–40 | Infuzje co 12–24 godziny przez 1–3 dni do ustąpienia krwawienia (bolesności) lub wyleczenia. |
| Bardziej nasilone krwawienie śródstawowe, domięśniowe lub duży krwiak | 30–60 | Infuzje co 12–24 godziny zwykle przez ≥ 3 dni do ustąpienia dolegliwości (ból, ograniczenie aktywności). |
| Krwawienia zagrażające życiu, tj. po urazie głowy, w obrębie gardła, ciężkie krwawienie w obrębie jamy brzusznej | 60–100 | Infuzje powtarzane co 12–24 godziny aż do ustąpienia zagrożenia życia. |
| Zabiegi | | |
| Rodzaj zabiegu | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Mała chirurgia, w tym ekstrakcja zęba | 60–80 | Jedna infuzja + doustne leki antyfibrynolityczne podczas interwencji trwających ≤ 1 godz. są wystarczające w 70% przypadków. |
| Duży zabieg | 80–100 (przed i po zabiegu) | Powtarzane infuzje co 8–24 godziny, w zależności od stanu pacjenta. |

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną, a także na białka mysie, chomika lub wołowe. [30]

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Recombinate:

- reakcje alergiczne wynikające z nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyniowy, hipotensja, ostre zaburzenia oddechowe),
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty),
- infekcje/infestacje,
- zaburzenia ze strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (ból kończyn),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, drżenie, utrata przytomności, ból głowy, parestezje),
- zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia (ból gardła i krtani, duszność, kaszel),
- zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wzmoczona potliwość, świąd, wysypka grudkowa),
- zaburzenia naczyniowe (krwawienie z nosa, rumień na twarzy, krwiak, hipotensja, bladość, ochłodzenie dystalnych części kończyn),

- zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (wytworzenie inhibitora dla czynnika VIII),
- inne (dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, reakcje miejscowe w miejscu wkłucia). [30]

6.2. Kogenate Bayer

Kogenate Bayer, sprzedawany na rynkach pozaeuropejskich pod nazwą Kogenate FS, jest koncentratem ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi, należącym do II generacji czynników krzepnięcia. Wytwarzany jest przez zmodyfikowane za pomocą inżynierii genetycznej komórki nerki chomika (Baby Hamster Kidney Cells). Proces oczyszczania obejmuje metody chromatograficzne, takie jak chromatografia jonowymienna oraz chromatografia immunopowinowactwa, a także etap inaktywacji wirusów przez rozpuszczalnik/detergent. Podczas początkowych etapów produkcji wykorzystuje się roztwory zawierające białka osocze pochodzenia ludzkiego oraz rekombinowaną insulinę. Nie stosuje się natomiast odczynników zawierających białka zwierzęce. Na etapie oczyszczania oraz na późniejszych etapach produkcji nie stosuje się żadnych odczynników zawierających białka pochodzenia ludzkiego czy zwierzęcego. Czynniki VIII jest zawieszony w roztworze dwucukru (sacharozy). [31]

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki rekombinowany czynnik VIII, kod ATC: B02BD02.

Rejestracja: Kogenate Bayer dopuszczono do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej dnia 04.08.2000 roku [32], a w Stanach Zjednoczonych 26.06.2000 roku. [33] Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer Healthcare Corporation.

Mechanizm działania: substancją czynną preparatu jest octocog alfa (rFVIII), czyli nieenzymatyczny kofaktor w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia krwi. W obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynnik IXa. Po podaniu Kogenate Bayer następuje zwiększenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w osoczu, co czasowo pozwala skorygować zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię A. [32, 34]

Wskazania do stosowania: leczenie i profilaktyka krwawień, a także profilaktyka przedoperacyjna u pacjentów z wrodzoną hemofilią A. [31, 32] U dzieci bez wcześniejszego uszkodzenia stawów również jako rutynowa profilaktyka zmniejszająca ryzyko ich uszkodzenia. [31]

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda, dlatego nie jest wskazany w chorobie von Willebranda. [31, 32]

Dawkowanie i sposób podania: preparat do podawania dożylnego. Pojedyncza dawka preparatu jest dobierana w taki sposób, aby bezpośrednio po infuzji uzyskać docelową wartość czynnika VIII

w osoczu. Zarówno poziom docelowy, jak i czas stosowania (liczba infuzji) uzależnione są od stanu klinicznego (Tabela 12). [32]

Tabela 12.
Zalecane dawkowanie Kogenate Bayer [32]

| Krwawienie | | |
|--|--|--|
| Stopień krwawienia | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Wczesne krwawienie śródstawowe, krwawienie do mięśnia lub ze śluzówek jamy ustnej | 20–40 | Powtarzane co 12–24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do ustąpienia krwawienia (bolesności) lub wyleczenia. |
| Bardziej nasilone krwawienie śródstawowe, domięśniowe lub duży krwiak | 30–60 | Powtarzane co 12–24 godziny przez 3–4 dni lub więcej do ustąpienia dolegliwości (ból, ograniczenia aktywności). |
| Krwawienia zagrażające życiu, tj. po urazie głowy, w obrębie gardła, ciężkie krwawienie w obrębie jamy brzusznej | 60–100 | Infuzje powtarzane co 8–24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia życia. |
| Zabiegi | | |
| Rodzaj zabiegu | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Mała chirurgia, w tym ekstrakcja zęba | 30–60 | Co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do wyleczenia pacjenta. |
| Duży zabieg | 80–100 (przed i po zabiegu) | Dożylnie w bolusie: Infuzje powtarzane co 8–24 godziny do prawidłowego wygojenia rany, później kontynuacja terapii co najmniej przez kolejne 7 dni (utrzymywanie aktywności FVIII na poziomie 30–60%). We wlewie dożylnym ciągłym: Podniesienie aktywności czynnika VIII w okresie przedoperacyjnym, a następnie kontynuacja terapii wlewnym dożylnym ciągłym z dostosowaniem dawki do dziennego klirensu pacjenta oraz pożądanego poziomu czynnika VIII przez co najmniej 7 dni. |

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, a także na białka mysie lub chomika. [31, 32]

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Kogenate Bayer:

- tworzenie się przeciwciał neutralizujących przeważnie u pacjentów wcześniej nieleczonych lub minimalnie leczonych,

- zaburzenia układu immunologicznego dotyczące skóry (pokrzywka, świąd, wysypka, hipotensja, zaburzenia oddechowe) lub ogólnoustrojowe (w tym jedna reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi, zawroty głowy),
- zaburzenia i dolegliwości w miejscu podania (np. stan zapalny, ból), w tym związane ze stosowaniem cewnika dożylnego (np. infekcje),
- zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wysypka, pokrzywka, świąd),
- gorączka. [31, 32, 34]

6.3. Advate

Advate jest koncentratem ludzkiego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi (rFVIII) trzeciej generacji. [25–27] Czynniki VIII jest wytwarzany w oparciu o technologię inżynierii genetycznej przez komórki jajnika chomika chińskiego. Uzyskany FVIII jest cząsteczką pełnej długości. [27] Preparat następnie poddawany jest procesowi oczyszczania, który polega na zastosowaniu metod chromatografii immunopowinowactwa oraz dwukrotnej chromatografii wymiany, a także wprowadzeniu etapu inaktywacji wirusów przez rozpuszczalnik detergnet. [25–27] Cały proces wytwarzania Advate odbywa się bez użycia białek pochodzenia ludzkiego czy zwierzęcego. Czynniki VIII jest zawieszony w roztworze dwucukru (trehalozy). [25, 27]

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki rekombinowany czynniki VIII, kod ATC: B02BD02. [31]

Rejestracja: Advate dopuszczono do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej w dniu 02.03.2004 r., [35] natomiast w Stanach Zjednoczonych w dniu 25.07.2003 r. [28, 36] Podmiotem odpowiedzialnym za dystrybucję leku jest firma Baxter Healthcare Corporation.

Mechanizm działania: substancją czynną preparatu jest octocog alfa (rFVIII), będący nieenzymatycznym kofaktorem w wewnątrzpochoydnym układzie krzepnięcia krwi. W obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynniki IXa. Po podaniu Advate następuje zwiększenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w osoczu, co czasowo pozwala korygować zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię A. [35]

Wskazania do stosowania: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z wrodzoną hemofilią A.

Preparat zawiera jedynie śladowe ilości czynnika von Willebranda, dlatego nie jest wskazany w chorobie von Willebranda. [35]

Dawkowanie i sposób podania: preparat do podawania dożylnego. Pojedyncza dawka preparatu jest dobierana w taki sposób, aby bezpośrednio po infuzji uzyskać docelową wartość czynnika VIII w osoczu. Zarówno poziom docelowy, jak i czas stosowania (liczba infuzji) uzależnione są od stanu klinicznego (Tabela 13). [35]

Tabela 13.
Zalecane dawkowanie Advate [35]

| Krwawienie | | |
|--|--|---|
| Stopień krwawienia | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Wczesne krwawienie śródstawowe, krwawienie do mięśnia lub ze śluzówek jamy ustnej | 20–40 | Infuzje co 12–24 godziny (8–24 u pacjentów <6 r.ż.) przez co najmniej 1 dzień do ustąpienia krwawienia (bolesności). |
| Bardziej nasilone krwawienie śródstawowe, domięśniowe lub duży krwiak | 30–60 | Powtarzane co 12–24 godziny (8–24 u pacjentów <6 r.ż.) infuzje przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia dolegliwości (ból, ograniczenia aktywności). |
| Krwawienia zagrażające życiu, tj. po urazie głowy, w obrębie gardła, ciężkie krwawienie w obrębie jamy brzusznej | 60–100 | Infuzje powtarzane co 12–24 (8–24 u pacjentów <6 r.ż.) godziny aż do ustąpienia zagrożenia życia. |
| Zabiegi | | |
| Rodzaj zabiegu | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % lub IU/dL) | Częstość infuzji |
| Mała chirurgia, w tym ekstrakcja zęba | 30–60 | Co 24 godziny (12–24 u pacjentów <6 r.ż.) przez co najmniej 1 dzień, dopóki nie dojdzie do wygojenia. |
| Duży zabieg | 80–100 (przed i po zabiegu) | Powtarzać wstrzyknięcia co 8–24 godziny (6–24 u pacjentów <6 r.ż.) do prawidłowego wygojenia rany, później kontynuacja terapii co najmniej przez kolejne 7 dni (utrzymywanie aktywności FVIII na poziomie 30–60% (IU/dL). |

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną, a także na białka mysie lub chomika. [35]

Działania niepożądane: możliwe po zastosowaniu preparatu Advate:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (grypa, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych),
- zaburzenia układu immunologicznego (reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość),
- zaburzenia skórne i podskórne (świąd, wysypka, wzmożona potliwość, pieluszkowe zapalenie skóry),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, obrzęk kończyn, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nieprawidłowe samopoczucie, zmęczenie, złe samopoczucie),
- zapalenie oka,
- zaburzenia naczyń (krewiak, uderzenia gorąca, błądność),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (zaburzenia smaku, bóle głowy, migrena, zawroty głowy, upośledzenie pamięci, dreszcze),
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, ból w górnej części brzucha),

- urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach (powikłania pozabiegowe, krwotok pozabiegowy, reakcja w miejscu zabiegu),
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: (obecność przeciwciał anti-FVIII, podwyższony poziom ALT, obniżenie poziomu FVIII, obniżenie hematokrytu). [35]

6.4. Octanate

Octanate, sprzedawany również jako Emoclot D.I na rynku włoskim i portugalskim oraz Octavi SD Optimum na rynku brazylijskim, jest koncentratem wysokooczyszczzonego osoczonego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi. [37, 38] Obecny w preparacie czynnik VIII występuje w postaci związanej z czynnikiem von Willebranda, co zapewnia jego stabilność. [39] W celu zapobiegania przenoszeniu patogenów z dawcy osocza wykorzystanego do uzyskania preparatu stosuje się standardowe procedury, obejmujące selekcję dawców, a także badania przesiewowe pod kątem obecności markerów świadczących o infekcji zarówno pobieranych porcji osocza, jak i całej uzyskanej jego puli. W trakcie produkcji preparat poddawany jest również dwóm etapom inaktywacji/usuwania wirusów. Pierwszy etap to inaktywacja metodą rozpuszczalnik/detergent, drugi natomiast ma miejsce w końcowej fazie produkcji i polega na suchej obróbce termicznej. Bezpieczeństwo preparatu pozwalają zachować również inne etapy produkcji, takie jak precypitacja w obecności wodorotlenku glinu czy chromatografia jonowymienna. [38, 39]

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki osoczowy czynnik VIII, kod ATC: B02BD02.

Rejestracja: Octanate dopuszczono do obrotu po raz pierwszy w Niemczech w sierpniu 1998 roku. [39] Na terenie Polski podmiotem odpowiedzialnym za dystrybucję leku jest Octapharma Ltd., który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w grudniu 2010 roku (nr pozwolenia 17548 dla opakowania 50 j.m./ml oraz 17549 dla opakowania 100 j.m./ml). [40]

Mechanizm działania: substancją czynną preparatu jest ludzki osoczowy czynnik VIII, stanowiący nieenzymatyczny kofaktor w wewnątrzpochoicznym układzie krzepnięcia krwi. W obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynnik IXa. Po podaniu Octanate następuje zwiększenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w osoczu, co czasowo pozwala korygować zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię A. [37]

Wskazania do stosowania: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z wrodzoną hemofilią A. [37, 38]

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach aktywnych farmakologicznie, dlatego też nie jest wskazany w chorobie von Willebranda. [37]

Dawkowanie i sposób podania: preparat do podawania dożylnego. Pojedyncza dawka preparatu jest dobierana w taki sposób, aby bezpośrednio po infuzji uzyskać docelową wartość czynnika VIII

w osoczu. Zarówno poziom docelowy, jak i czas stosowania (liczba infuzji) uzależnione są od stanu klinicznego (Tabela 14). [37, 38]

Tabela 14.
Zalecane dawkowanie Octanate [37, 38]

| Krwawienie | | |
|---|--|--|
| Stopień krwawienia | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % lub IU/dL) | Częstość infuzji |
| Wczesne krwawienie śródstawowe, krwawienie do mięśnia lub ze śluzówek jamy ustnej | 20–40 | Powtarzane co 12–24 godziny przez co najmniej 1 dzień infuzje, do ustąpienia krwawienia (bolesności) lub wygojenia rany. |
| Bardziej nasilone krwawienie śródstawowe, domięśniowe lub duży krwiak | 30–60 | Powtarzane co 12–24 godziny infuzje przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia dolegliwości (ból, ograniczenia aktywności). |
| Krwawienia zagrażające życiu | 60–100 | Infuzje powtarzane co 8–24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia życia. |
| Zabiegi | | |
| Rodzaj zabiegu | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % lub IU/dL) | Częstość infuzji |
| Mała chirurgia, w tym ekstrakcja zęba | 30–60 | Co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do wygojenia rany. |
| Duży zabieg | 80–100 (przed i po zabiegu) | Infuzje powtarzane co 8–24 godziny do prawidłowego wygojenia rany, później kontynuacja terapii co najmniej przez kolejne 7 dni (utrzymywanie aktywności FVIII na poziomie 30–60%). |

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze. [37]

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Octanate:

- reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty),
- zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (powstawanie inhibitora czynnika VIII),
- gorączka. [37, 38]

6.5. Immunate

Immunate jest koncentratem osocznego ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi o wysokim stopniu czystości uzyskanym metodami chromatograficznymi. W trakcie produkcji preparat poddawany jest również inaktywacji wirusów metodą rozpuszczalnik/detergent. Obecny w preparacie czynnik VIII występuje w postaci związanej z czynnikiem von Willebranda, co zapewnia jego stabilność. W celu zapewnienia bezpieczeństwa podczas produkcji stosuje się standardowe procedury obejmujące ścisłą selekcję dawców, warunki przechowywania oraz kompleksowe badania zebranego osocza. [41]

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki osoczowy czynnik VIII, kod ATC: B02BD02.

Rejestracja: w Polsce lek został zarejestrowany w marcu 2006 roku. Numery pozwoleń dla poszczególnych dawek to: 12150 (250 IU); 12154 (500 IU) oraz 12151 (1000 IU). Podmiotem odpowiedzialnym za dystrybucję leku jest firma Baxter Healthcare. [42]

Mechanizm działania: substancją czynną preparatu jest ludzki osoczowy czynnik VIII, będący nieenzymatycznym kofaktorem w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia krwi. W obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynnik IXa. Po podaniu preparatu Immunate następuje zwiększenie aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII w osoczu, co czasowo może korygować zaburzenia krzepnięcia u chorych na hemofilię A. [41]

Wskazania do stosowania: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z wrodzonym (hemofilią A) lub nabytym niedoborem czynnika VIII. [41] Leczenie krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda z niedoborem czynnika VIII, jeśli przeznaczone do leczenia zespołu von Willebranda skuteczne preparaty osoczowe nie są dostępne. [41]

Dawkowanie i sposób podania: preparat do podawania dożylnego. Pojedyncza dawka preparatu jest dobierana w taki sposób, aby bezpośrednio po infuzji uzyskać docelową wartość czynnika VIII w osoczu. Zarówno poziom docelowy, jak i czas stosowania (liczba infuzji) uzależnione są od stanu klinicznego (Tabela 15). [41]

Tabela 15.
Zalecane dawkowanie Immunate [41]

| Krwawienie | | |
|---|--|--|
| Stopień krwawienia | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Wczesne krwawienie śródstawowe, krwawienie do mięśnia lub ze śluzówek jamy ustnej | 20–40 | Powtarzane co 12–24 godziny przez co najmniej 1 dzień infuzje, do ustąpienia krwawienia (bolesności) lub wygojenia. |
| Bardziej nasilone krwawienie śródstawowe, domięśniowe lub duży krwiak | 30–60 | Powtarzane co 12–24 godziny infuzje przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia dolegliwości (ból, ograniczenia aktywności). |
| Krwawienia zagrażające życiu | 60–100 | Infuzje powtarzane co 8–24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia życia. |
| Zabiegi | | |
| Rodzaj zabiegu | Wymagany szczytowy poziom FVIII we krwi po infuzji (wyrażony jako % IU/dL) | Częstość infuzji |
| Mała chirurgia, w tym ekstrakcja zęba | 30–60 | Co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień, do wygojenia. |
| Duży zabieg | 80–100 (przed i po zabiegu) | Infuzje powtarzane co 8–24 godziny do prawidłowego wygojenia rany, później kontynuacja terapii co najmniej przez kolejne 7 dni (utrzymywanie aktywności FVIII na poziomie 30–80%). |

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze. [41]

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Immunate:

- reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, napadowe zaczerwienienia twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, senność, nudności, niepokój ruchowy, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech),
 - zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (powstawanie inhibitora czynnika VIII, zaburzenia krzepnięcia),
 - zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy),
 - zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności),
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka grudkowata, pokrzywka, neurodermit, rumień, wykwity),
 - zaburzenia ze strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (bóle mięśni),
 - inne (duszność, gorączka dreszcze, zapalenie spojówek, kołatanie serca, kaszel),
 - u pacjentów z grupą krwi A, B lub AB po podaniu dużej dawki może wystąpić hemoliza.
- [41]

7. METODYKA

7.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych i wtórnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przedstawienie wyników i opracowanie wniosków.

7.2. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

7.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- pacjenci bez względu na wiek z wrodzoną hemofilią typu A

Oceniana interwencja

- Recombinate

Komparatory

Kogenate Bayer (Kogenate FS / Helixate Nexgen)

Advate

Octanate (Emoclot DI oraz Octavi SD Optimum)

Immunate

inne koncentraty czynnika VIII (w przypadku dostępnych danych dla bezpośredniego porównania z Recombinate)

Poszukiwano prac oceniających skuteczności i/lub bezpieczeństwo powyższych interwencji w profilaktyce długoterminowej (obejmującej łącznie profilaktykę pierwszo- i/lub drugorzędową), profilaktyce okołozabiegowej, leczeniu doraźnym oraz indukcji tolerancji immunologicznej. W pierwszej kolejności wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację badań bezpośrednio porównujących Recombinate z wybranymi komparatorami. Przewidując ograniczenia ilościowe takich badań, do analizy klinicznej włączano także prace bez grup kontrolnych dla wszystkich ocenianych w niniejszym dokumencie interwencji, a także badania, w których Recombinate porównywano z innymi niż zdefiniowane w rozdz. 5 komparatorami.

Punkty końcowe

- ocena skuteczności hemostatycznej przez pacjenta
- częstość krwawień
- liczba krwawień
- liczba pacjentów z krwawieniami
- dawka preparatu
- utrata krwi podczas zabiegu
- poziom inhibitora po zakończeniu ITI
- maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI
- czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji
- liczba skutecznych ITI
- jakość życia
- działania niepożądane ogółem
- obecność przeciwciał
- zgony
- ciężkie działania niepożądane ogółem
- utrata z powodu działań niepożądanych

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- badania nierandomizowane z grupą kontrolną
- badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej (w tym opisy serii i pojedynczych przypadków)

7.2.2. Kryteria wykluczenia

- badania niespełniające kryteriów włączenia wymienionych w Rozdz. 7.2.1
- badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski
- badania, w których nie podano nazwy zastosowanego FVIII
- badania, w których stosowano różne FVIII, bez podania osobnych wyników dla każdego preparatu

7.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

7.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji (Tabela 16). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe zarówno odnoszące się do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie przez jednego analityka (JM), dokonującego kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Przy projektowaniu strategii wyszukiwania korzystano również z wcześniejszej wersji dokumentu. [43]

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (JM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (JS).

Ostatniego przeszukania baz w ramach aktualizacji dokonano 17 stycznia 2012 roku. Wyniki przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 16.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

| Obszar znaczeniowy | Słowa kluczowe |
|--------------------|---|
| Populacja | haemophilia, congenital, heredit*, inherit*, blood coagulation disorders, blood coagulation disorder, blood clotting disorders, blood clotting disorder, blood disorders, blood disorder, blood disease, coagulation factor VIII deficiency, coagulation factor 8 deficiency, haemophilias, hemophilias, hemophilia |
| Interwencje | rhf 8, rhf8, rhf viii, rhfviii, recombinant human factor VIII protein, recombinant human factor 8 protein, recombinant antihemophilic human factor 8, recombinant antihemophilic human factor VIII., recombine advate, octocog alfa, B02BD02, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, plasma derived factor VIII, plasma derived factor 8, plasma derived human factor 8 protein, plasma-derived human factor VIII protein, pdhf 8, pdhf viii, pdfviii, pdf8 |
| Typ badania | Nie stosowano ograniczeń do typu badania |
| Punkty końcowe | Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. |

7.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),

- The Cochrane Library:
CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (szczegółowy wykaz stron wraz z wynikami wyszukiwania podano w Aneksie),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA).

Ostatniego przeszukania baz dokonano w dniach 17–18 stycznia 2012 roku. Wyniki wyszukiwania zamieszczono w Aneksie, stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

7.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (BG, AG, AL, JM, JS, MP). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta – niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą. Do przeglądu kwalifikowano również badania zidentyfikowane na etapie tworzenia wcześniejszej wersji dokumentu. [43]

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (zgodnie z zasadą *best available evidence*).

7.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad dla badań randomizowanych, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników.

Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W przypadku badań obserwacyjnych wytyczne AOTM z 2009 roku zalecają stosowanie skali The Newcastle-Ottawa Scale (NOS), jednakże jest to narzędzie przeznaczone do oceny wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych. Większość badań włączonych do niniejszego przeglądu to opisy serii przypadków, dla których skala NOS nie jest odpowiednia, dlatego zdecydowano się na wykorzystanie innej skali, przeznaczonej do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE. [44] Skalę tę poddano modyfikacji, w wyniku której uwzględnia ona następujące kryteria:

1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?
9. Czy badanie miało grupę kontrolną?

Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych została przeprowadzona przy pomocy formularza przedstawionego w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, ciężkość choroby, odsetka pacjentów z obecnością inhibitora, częstości krwawień),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, sposób podania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- analizowanych w badaniu parametrów,
- metodyki badania:

rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji, testowana hipoteza wyjściowa, pierwotne/wtórne, prospektywne/retrospektywne, obserwacyjne/randomizowane, obecność grupy kontrolnej),

analizy wyników (ITT, PP lub inne),

typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

7.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (AG, AL, AS, JS) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z doniesień konferencyjnych i abstraktów. W przypadku dostępności kilku abstraktów dotyczących tego samego badania, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

7.5. Analiza statystyczna wyników

W przypadku badań bez grup kontrolnych przeprowadzenie analizy statystycznej za pomocą parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe. W badaniach z grupą kontrolną przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (bazują one na danych pierwotnych i z tego względu stanowią bardziej wiarygodne źródło informacji). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

7.6. Analiza heterogeniczności badań

Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do ciężkości choroby, wieku pacjentów, obecności inhibitora, typu interwencji (profilaktyka, leczenie doraźne, ITI), dawki, okresu obserwacji. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej. Nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

7.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich analizowanych schematach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. [45]

8. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

8.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

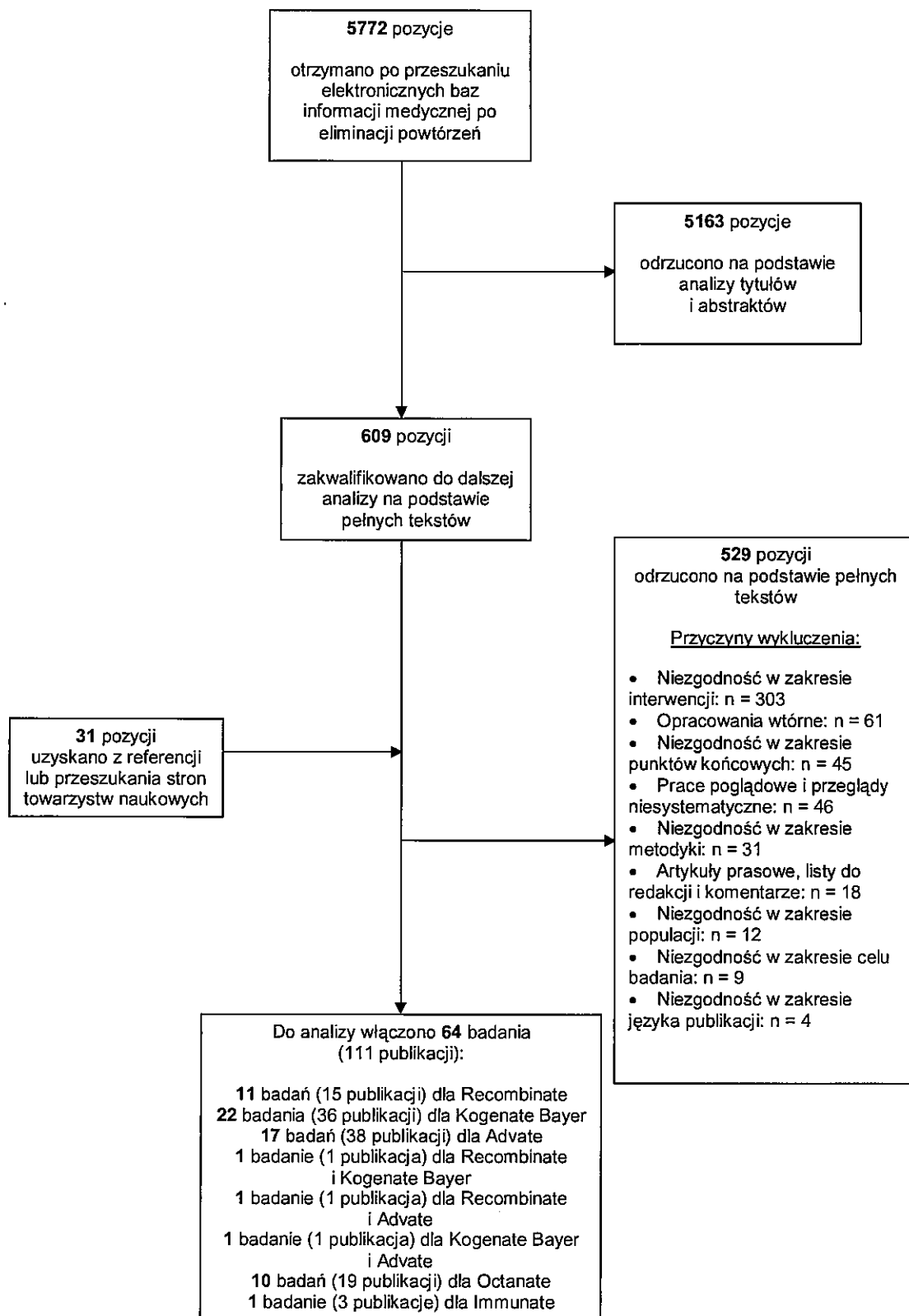
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 5772 publikacje (po eliminacji powtórzeń). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 609 publikacji oraz dodatkowo 31 pozycji z referencji oraz przeszukania stron towarzyszących w tematyce związanej z hemofilią. Łącznie 111 publikacji, odpowiadających 64 próbom klinicznym, spełniało kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej. Badania te poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale 4.3.4.

Spośród 64 badań włączonych do analizy, 17 dotyczyło oceny efektywności preparatu Advate, 22 oceny preparatu Kogenate Bayer i 11 preparatu Recombinate. W trzech pracach oceniano po dwie interwencje: w jednej pracy przedstawiono dane dotyczące Advate i Recombinate, w jednej dane dotyczące Advate i Kogenate i w kolejnej dane dotyczące Recombinate i Kogenate. Preparaty zawierające osoczowy czynnik VIII oceniane były w 11 badaniach – 1 badanie dotyczyło preparatu Immunate, a 10 badań preparatu Octanate.

Zidentyfikowano również 46 prac obejmujących opisy przypadków, których zestawienie przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Ponadto odnaleziono dwa randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia doraźnego z profilaktyką długoterminową, jednakże ze względu na sposób prezentacji danych (brak możliwości wyodrębnienia danych dla poszczególnych preparatów) badania te nie zostały zaklasyfikowane do głównej części analizy. Ich wyniki przedstawiono w Rozdz. 14.

Odnaleziono również 6 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych preparatów. Podsumowanie wyników opracowań wtórnych znajduje się w Rozdz. 16.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM



8.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

8.2.1. Recombinate

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 13 prób klinicznych (17 publikacji [46–62]), w których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Recombinate oceniano w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A.

Większość prac zaprojektowano jako badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Tylko w jednym badaniu obecna była grupa kontrolna (Brackmann 1993), jednakże przydział do grup nie miał charakteru losowego. W pracy tej preparat Recombinate porównywano z preparatem Kogenate (I generacja).

W dwóch pracach przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności nie było możliwe z uwagi na charakter publikacji oraz jakość zawartych w niej danych (Gomperts 2004, Negrier 2001). Pozostałe badania były oceniane wg skali przeznaczonej do oceny badań obserwacyjnych (Rozdz. 7.3.4). Oceny wahały się od 4 punktów (Rocino 2001) do 7 punktów (Brackmann 1993, Bray 1994, Gouw 2007, Kempton 2006, White 1997, Zhang 2011) na 9 możliwych. Wyniki badań obserwacyjnych ze swej natury obarczone są większym ryzykiem błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych prac należą: brak grupy kontrolnej, brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji.

Populację we wszystkich włączonych do analizy pracach stanowili pacjenci z wrodzoną hemofilią typu A. W większości badań uczestniczyli pacjenci z hemofilią typu A w stopniu ciężkim lub umiarkowanym, natomiast w 4 pracach (Fukutake 2005, Gomperts 2004, Negrier 2001, Yoshioka 2004) nie podano danych odnośnie stopnia ciężkości choroby. Odnotowano różnice pomiędzy badaniami w zakresie wcześniejszego leczenia oraz obecności inhibitora. W ośmiu badaniach (Brackmann 1993, Fukutake 2005, Gouw 2007, Kempton 2006, Rocino 2001, Rocino 2006, Zhang 2011, White 1997) chorzy w przeszłości otrzymywali terapię czynnikiem VIII (PTP), w 3 badaniach (Bray 1994, Rothschild 1998, Yoshioka 2004) brali udział pacjenci uprzednio nieleczeni preparatami czynnika VIII (PUP), natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji na powyższy temat. Populację 4 badań (Bray 1994, Kempton 2006, Rothschild 1998, White 1997) stanowili zarówno chorzy z obecnością inhibitora, jak również bez inhibitora, natomiast w 5 pracach (Brackmann 1993, Fukutake 2005, Gomperts 2004, Negrier 2001, Yoshioka 2004) nie podano informacji na ten temat. W badaniach Rocino 2001 oraz Rocino 2006 u wszystkich pacjentów występował inhibitor dla czynnika VIII, gdyż były to prace oceniające Recombinate w ITI.

W badaniu porównawczym w związku z małymi liczebnościami analizowanych grup (7 vs 5), stwierdzono duże różnice pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej. Pacjenci z grupy Recombinate byli starsi i bardziej obciążeni (2 pacjentów HIV dodatnich, 7 pacjentów HBV i HCV dodatnich) w porównaniu z pacjentami z grupy Kogenate (0 pacjentów HIV dodatnich, 5 pacjentów HBV i HCV dodatnich).

Należy podkreślić, że populacje niektórych badań nie były rozłączne, co dla większości punktów końcowych uniemożliwiało przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników. W badaniu Rothschild 1998 uczestniczyło 3 pacjentów włączonych również do badania Bray 1994, 7 pacjentów z badania Brackmann 1993 włączono do badania White 1997. Wydaje się, że część pacjentów analizowanych w pracy Rocino 2001 uwzględniono również w badaniu Rocino 2006, jednak w publikacji nie ma jednoznacznych informacji na ten temat. Ponadto w 1 publikacji wykryto nieścisłość w liczbie przeprowadzonych zabiegów inwazyjnych (Negrier 2001).

W większości badań Rekombinate stosowano w profilaktyce długoterminowej i/lub leczeniu doraźnym (Brackmann 1993, Bray 1994, Fukutake 2005, Gouw 2007, Kempton 2006, Rothschild 1998, White 1997, Yoshioka 2004, Zhang 2011). W jednej pracy dokonano analizy efektywności klinicznej w profilaktyce okołozabiegowej (Negrier 2001), natomiast w jednej (Gomperts 2004) nie podano informacji o stosowanej strategii. Analizę skuteczności przeprowadzono wyłącznie dla tych prac, w których podano oddzielne wyniki dla poszczególnych strategii terapeutycznych. W 3 pracach (Rocino 2001, Rocino 2006, Rothschild 1998) ocenianą interwencję zastosowano w ramach ITI, natomiast w czwartej pracy Rothschild 1998 u 13 z 50 pacjentów włączonych do badania oceniano skuteczność ITI.

Okres obserwacji wahał się od 6 miesięcy (Zhang 2011) do 7,3 roku (Bray 1994). W 3 pracach nie podano danych na temat długości okresu interwencji (Gouw 2007, Negrier 2001, Rocino 2001). Dawka preparatu wahała się od 50 IU/kg (Bray 1994, Rocino 2006, White 1997) do 200 IU/kg (Rothschild 1998). W 6 pracach (Brackmann 1993, Fukutake 2005, Gouw 2007, Kempton 2006, Negrier 2001, Yoshioka 2004) nie podano wielkości dawki.

W badaniach włączonych do analizy oceniano liczbę krwawień, liczbę infuzji preparatu, utratę krwi podczas zabiegu (w ocenie profilaktyki okołozabiegowej) oraz profil bezpieczeństwa. Dane na temat skuteczności hemostatycznej raportowano w 6 badaniach (Bray 1994, Negrier 2001, Fukutake 2005, Yoshioka 2004, White 1997, Zhang 2011), ale tylko w jednej z nich (Zhang 2011) przedstawiono opis zastosowanych skal (Tabela 17).

Tabela 17.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Recombinate

| Zhang 2011 | |
|--------------------------|---|
| Doskonała | Nagle i całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub niekwestionowane ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia ok. 6 godzin od pojedynczej infuzji. |
| Dobra^a | Ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia z prawdopodobieństwem zastosowania więcej niż 1 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów. |
| Nieskuteczna | Brak poprawy lub zaostrzenie objawów. |
| Nie można ocenić | Brak możliwości oceny stanu pacjenta na podstawie posiadanych informacji. |

a) określona w badaniu jako „improved”

Tabela 18.
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate

| Badanie | Liczba prób | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|----------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Brackmann 1993 [47] | 7 5 | P, LD, PO | Recombine: bd Kogenate: bd | 2 lata | TAK | S, M | 39,4 33,8 | bd | 7/9 |
| Bray 1994 [46, 48, 50, 51] | 79 | P, LD, PO | 50 IU/kg | 7,3 ^d roku | NIE | S, M | 0,8 (0,2–0,8) ^b | 0% | 7/9 |
| Fukutake 2005 [49] | 129 | P, LD | bd | 24 mies. | TAK | bd | bd | bd | 5/9 |
| Gomperts 2004 [51] | bd | bd | bd | 12 mies. | bd | bd | bd | bd | ND |
| CANAL (Gouw 2007) [52] | 376 ^a | bd | P, PO | ≥50 ED lub do czasu wystąpienia inhibitora | NIE ^c | S | 0,92 (0,5–1,25) ^b | 0% | 7/9 |
| Kempton 2006 [52] | 838 | P, LD | bd | 3271 pacjentolata | TAK | S, M, L | bd | 0% | 7/9 |
| Negrier 2001 [53] | bd | PO | bd | bd | bd | bd | bd | bd | ND |

| Badanie | Liczba próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|----------------------|--------------|-----------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|---------------------|
| Rocino 2001 [54] | 12 | ITI | 100 IU/kg 1x/dobę aż do zakończenia ITI, następnie 100 IU/kg przez 2 mies., po czym stopniowa redukcji dawki do 25 IU/kg/dobę 3x/tydzień. | 8 (2-8 mies.) | TAK | S | 3 (1,1-7,8) ^b | 100% | 4/9 |
| Rocino 2006 [55] | 26 | ITI | 50 IU/kg co drugi dzień, 200 IU/kg 1x/dobę. | ITI: 6 (2-40) ^b mies., follow-up: 5,3 (0,1-8,3) ^b roku | TAK | S | 4,2 (0,9-25) ^b | 100% | 5/9 |
| Rothschild 1998 [56] | 50 | P, ITI | 70-150 IU/kg co drugi dzień, lub 100-200 IU/kg codziennie | 32 (9-74) ^b mies. | NIE | S | 0,9 (<0,08-3,6) ^b | 0% | 6/9 |
| White 1997 [57] | 69 | P, LD, PO | 50 IU/kg | 3,5 (1,0) ^a roku | TAK | S, M | dorosli: 31 (18-63) ^b dzieci: 13 (3-17) ^b | 0% | 7/9 |
| Yoshioka 2004 [59] | 22 | P, LD | bd | > 2 lat | NIE | bd | bd | bd | 5/9 |
| Zhang 2011 [58, 60] | 76 | LD | 9169,7+4338,73 IU | 6 mies. | TAK | S, M, L | 28 (12,7) ^a | 0% | 7/9 |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres); c) zakres; d) średnia; e) charakterystyka dotyczy 316 pacjentów; f) badanie retrospektywne, pacjenci w chwili rozpoczęcia leczenia nie byli wcześniej leczeni; P) profilaktyka; M) profilaktyka zmodyfikowana; S) profilaktyka standardowa; PO) profilaktyka okotzabiegowa; LD) leczenie doraźne; ITI – indukcja tolerancji immunologicznej; S) ciężka HA; M) umiarkowana HA; L) łagodna HA.

8.2.2. Kogenate Bayer

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 24 próby kliniczne (38 publikacji [63–98]), w których skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer oceniano w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A.

Większość odnalezionych doniesień zaprojektowano jako badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Cztery spośród odnalezionych prac to randomizowane próby kliniczne (Abshire 2000 – część I, Powell 2007, Spira 2006, Spira 2008).

W przypadku randomizowanych prób klinicznych do oceny wiarygodności zastosowano skalę opracowaną przez Jadad. Wiarygodność dwóch prac oceniono jako bardzo niską (1 punkt na 5 w skali Jadad; Abshire 2000 – część I, Spira 2006), dwóch pozostałych jako umiarkowaną (2 punkty na 5 w skali Jadad; Powell 2007, Spira 2008). W żadnej z prac nie przedstawiono opisu metody randomizacji, co było powodem obniżenia oceny wg skali Jadad. Tylko w jednym badaniu zastosowano podwójne zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, przy czym zastosowana metoda została uznana za nieprawidłową (Powell 2007). W pozostałych pracach zastosowano metodę otwartej próby (Abshire 2000 – część I) lub pojedyncze zaślepienie pacjentów (Spira 2006, Spira 2008). W jednej pracy zamieszczono prawidłowy i kompletny opis utraty pacjentów z badania (Powell 2007), natomiast w pozostałych publikacjach nie przedstawiono opisu odnośnie tej kwestii.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych prób klinicznych przeprowadzono wg skali opisanej w Rozdz. 7.3.4. Oceny wahały się od 3 punktów (Potter) do 8 punktów (Collins 2010) na 9 możliwych. Wyniki badań obserwacyjnych ze swej natury obarczone są większym ryzykiem błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych prac należą: brak grupy kontrolnej, brak konsekwentnego doboru próby, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji.

Populację we wszystkich włączonych do analizy pracach stanowili pacjenci z wrodzoną hemofilią typu A. Do badań kwalifikowano pacjentów o różnym stopniu ciężkości choroby, natomiast różnice między pracami odnotowano w zakresie wcześniejszego leczenia oraz obecności inhibitora. W większości badań uczestniczyli pacjenci z hemofilią typu A w stopniu ciężkim, w 8 pracach (Delumeau 2008, Haertel 2005, Miesbach 2010, Mulcahy 2005, Rubinger 2008, Shi 2007, Vidovic 2010, Young 2009) uczestniczyli pacjenci z hemofilią łagodną do ciężkiej, w jednym badaniu (Stage III) pacjenci z hemofilią umiarkowaną do ciężkiej, natomiast w innym (Takedani 2010) nie podano danych odnośnie stopnia ciężkości choroby. W 13 badaniach (Abshire 2000, Collins 2010, Martinowitz 2009, Miesbach 2010, Powell 2007, Rivard 2011, Rubinger 2008, Shi 2007, Spira 2006,

Spira 2008, Stage I i II, Stage III, Young 2009) uczestnicy w przeszłości otrzymywali terapię czynnikiem VIII (PTP), w jednym badaniu (Tekadani 2010) pacjenci byli wcześniej leczeni lub minimalnie leczeni (PTP, MTP), w 3 pracach (Giangrande 2002, Kreuz 2005, Scharrer 2002) uczestniczyli pacjenci nieleczeni lub minimalnie leczeni (PUP, MTP), w 3 badaniach (Delumeau 2008, Haertel 2005, Musso 2008) brali udział pacjenci bez względu na stosowanie uprzedniej terapii preparatami czynnika VIII (PTP, MTP, PUP), natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji na powyższy temat. W większości prac uczestniczyli pacjenci bez inhibitora, w 5 badaniach (Delumeau 2008, Musso 2008, Rivard 2011, Rubinger 2008, Young 2009) populacja pod względem obecności inhibitora była mieszana, natomiast w 5 pracach (Haertel 2005, Miesbach 2010, Mulcahy 2005, POTTER, Vidovic 2010) nie podano informacji na ten temat.

Należy podkreślić, że w części prac populacje były nierozłączne, analiza uwzględniała pacjentów prawdopodobnie kwalifikowanych także w innych badaniach, co dla większości punktów końcowych uniemożliwiało przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników. Wydaje się, że w badaniu Kreuz 2005 uczestniczyli pacjenci analizowani w badaniach Giangrande 2002 i Scharrer 2002, jednak w publikacjach brak jest jednoznacznych informacji na ten temat. Badania te w większości przypadków raportowały odmienne punkty końcowe, co przy niewielkiej liczbie populacji badań (Giangrande 2002 i Scharrer 2002) nie powinno stanowić poważnego ograniczenia. Ponadto w jednej publikacji wykryto nieścisłość w sposobie raportowania danych (POTTER).

W 2 badaniach (Powell 2007, Stage II) dokonano analizy efektywności klinicznej Kogenate Bayer w profilaktyce długookresowej, w 4 pracach (Martinowitz 2009, Miesbach 2010, Tekadani 2010, Scharrer 2002) oceniano efektywność profilaktyki okołozabiegowej, w jednej pracy (Rivard 2011) analizowano skuteczność i bezpieczeństwo indukcji tolerancji immunologicznej, natomiast w innej pracy (Rubinger 2008) nie podano informacji o stosowanej strategii. W pozostałych pracach Kogenate Bayer stosowano w profilaktyce długoterminowej i/lub leczeniu doraźnym i/lub profilaktyce okołozabiegowej. Analizę skuteczności przeprowadzono wyłącznie dla tych prac, w których podano oddzielne wyniki dla poszczególnych strategii terapeutycznych.

W randomizowanym badaniu Abshire 2000 – część I oceniano farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer w porównaniu z Kogenate, natomiast w pozostałych randomizowanych próbach klinicznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer z pegylowaną formą tego preparatu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla preparatu Kogenate Bayer ze względu na fakt, iż preparaty stosowane w grupach kontrolnych w odnalezionych pracach nie stanowiły komparatora dla ocenianych interwencji.

Okres obserwacji wahał się od 7 dni (Tekadani 2010) do 3 lat (POTTER). W 5 pracach nie podano danych na temat długości okresu obserwacji (Miesbach 2010, Mulcahy 2005, Shi 2007, Spira 2006, Spira 2008, Young 2009). Dawka preparatu wahała się od 10 IU/kg (Stage III) do <85 IU/kg (Rivard

2011), przy czym w większości badań wielkość dawki była ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta wg zaleceń lekarza lub też nie podano informacji o sposobie dawkowania Kogenate Bayer.

W badaniach włączonych do analizy oceniano liczbę krwawień, liczbę infuzji preparatu, utratę krwi podczas zabiegu (w ocenie profilaktyki okołozabiegowej), skuteczność hemostatyczną oraz profil bezpieczeństwa. Dane na temat skuteczności hemostatycznej raportowano w 9 badaniach (Abshire 2000, Giangrande 2002, Martinowitz 2010, Musso 2008, Shi 2007, Stage III, Scharrer 2002 oraz Stage II), ale tylko w dwóch z nich (Shi 2007, Stage III) przedstawiono opis zastosowanych skal. We wszystkich przypadkach oceny dokonywali lekarze (Tabela 17).

Tabela 19.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Kogenate Bayer

| Abshire 2000 | |
|---|----|
| Ocena dokonywana przez lekarza | |
| Doskonała | bd |
| Dobra | bd |
| Giangrande 2002 | |
| Ocena dokonywana przez lekarza/opiekunaa | |
| Doskonała | bd |
| Martinowitz 2009 | |
| Ocena dokonywana przez lekarza | |
| Doskonała | bd |
| Dobra | bd |
| Doskonała lub dobra | bd |
| Miesbach 2010 | |
| Ocena dokonywana przez lekarza | |
| Doskonała | bd |
| Musso 2008 | |
| Ocena dokonywana przez lekarza | |
| Doskonała | bd |
| Dobra | bd |

Shi 2007**Ocena dokonywana przez lekarza**

| | |
|---------------------|---|
| Doskonała | Nagle ustąpienie bólu i/lub jednoznaczna poprawa obiektywnych objawów krwawienia w ciągu około 6h po pierwszej infuzji wraz z aktywnością FVIII w osoczu, osiągającą prawidłowe wartości po odpowiednio 10 i 60 min |
| Poprawa | Poprawa w odniesieniu do dolegliwości bólowych i objawów krwawienia, ale prawdopodobnie wymagająca >1 infuzji |
| Nieskuteczny | Brak poprawy lub pogorszenie objawów |
| Brak oceny | Niemożliwe sformułowanie oceny na podstawie dostępnych informacji |

Scharrer 2002**Ocena dokonywana przez lekarza**

| | |
|------------------|----|
| Doskonała | bd |
|------------------|----|

Stage III (Yoshoka 2001)**Ocena dokonywana przez lekarza**

| | |
|------------------------|--|
| Doskonała | 1–2 dni do uzyskania hemostazy |
| Dobra | 3–4 dni do uzyskania hemostazy |
| Umiarkowana | 5–7 dni do uzyskania hemostazy |
| Brak odpowiedzi | >7 dni do uzyskania hemostazy |
| Nieskuteczna | > 7 dni do uzyskania hemostazy i pogorszenie stanu zdrowia |

a) w profilaktyce ocena dokonywana przez lekarza, natomiast w leczeniu doraźnym przez lekarza i opiekuna.

Tabela 20.
Charakterystyka badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|--|
| Abshire 2000 [63, 64, 83, 85, 86] | 71 EU: 33 NA: 38 | P, LD, PO | 20 IU/kg 3x tydz. (okres przejściowy) | 18–24 mies. | tak | S | EU: 32,6 (13,3) ^a NA: 22,6 (10,2) ^a | 0% | Część I: 1/5 Część II/III/IIIc: 7/9 |
| CANAL (Gouw 2007) [62] | 376 ^a | P, PO | bd | ≥50 ED lub do czasu wystąpienia inhibitora | nie ^f | S | 0,92 (0,5–1,25) ^b | 0% | 7/9 |
| Collins 2010 [65, 66] | 20 ^a | LD, P | LD: 20–100 IU/kg, P: 20–40 IU/kg 3 x tydz. | 13 mies. (LD: 6 mies. P: 7 mies.) | tak | S | 36,4 (3,5) ^d | 0% | 8/9 |
| Delumeau 2008 [67] | 701 ^h | P, LD | ustalana przez badacza w profilaktyce ≥2 infuzji/tydz. | 401 dni (16: 893) ^b | tak | S, M, L | 23,7 (16,6) ^a | 5,1% | 7/9 |
| Giangrande 2002 [68] | 31 | P, LD, PO, ITI | PO: ustalana przez badacza | ≥2 lat | tak | S | 1,1 (0,2–2,25) ^e | 0% | 6/9 |
| Haertel 2005 (Oldenburg) [69, 78–80] | 214 | P oraz inne schematy | bd | 0,03–107 mies. | tak | S, M, L | 24 (0,04–66) ^b | bd | 5/9 |
| Kreuz 2005 [70, 72, 77] | 61 | P, LD, PO | ustalana przez badacza | 2,2 (0,7) ^a roku 0,3 (0,2–3,1) ^b | Tak (39%) Nie (61%) | S | (0,008–2,1) ^e | 0 | 7/9 |
| Martinowitz 2009 [71, 73] | 14 | PO | bd | 28 dni | tak | S | 37,8 (11,0) ^a | 0 | 6/9 |

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wcześniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|--------------------|------------------------|-----------------|---|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|---------------------|
| Miesbach 2010 [74] | 36 | PO | 340–1257 IU/kg | bd | tak | S, M, L | (24–90) ^a | bd | 5/9 |
| Mulcahy 2005 [75] | 7 | LD, PO | Bolus 50 IU/kg początkowa infuzja ciągła: 4 U/kg/h | bd | bd | S, M, L | bd | bd | 3/9 |
| Musso 2008 [76] | 23 ¹ | SP, LD, PO, ITI | ustalana przez badacza | 23 (4,5) ^a mies. | tak | S | 23,6 (0,1–71) ^c | 15% | 7/9 |
| Powell 2007 [81] | 26 | P | 35 IU/kg | 24 dni | tak | S | 12–60 | 0 | 2/5 |
| POTTER [91–93] | 58 ^k | P, LD | P: 20–30 IU/kg 3 x tydz. | 3 lata | bd | S | (12–55) ^c | bd | 3/9 |
| Rivard 2011 [82] | 51 ^l | ITI | ≥85 IU/kg/dobę (21 pacjentów) lub <85 IU/kg/dobę (11 pacjentów) | 1,8 roku (0,1–4,5) ^b | bd | S | <8 lat przy rozpoczęciu ITI | 100% | 4/9 |
| Rubinger 2008 [84] | 460 ^l | bd | bd | 2 lata | tak | S, M, L | 16,8 (10,2) ^a | 1,5% | 7/9 |
| Scharrer 2002 [85] | 7 | PO | ustalana przez badacza | 24 mies. | Tak: 43% Nie: 57% | S | 1,4 (1,1; 2,8) ^b | 0% | 6/9 |
| Shi 2007 [87] | 49 | SP, LD | ustalana indywidualnie | bd | tak | S, M, L | 26,7 (12,0) ^a | 0% | 6/9 |
| Spira 2006 [89] | Gr. 1: 12 Gr. 2: 12 | P, LD | Gr. 1: 35 IU/kg Gr. 2: 25 IU/kg | bd | tak | S | Gr. 1: 25,8 (7,3) ^a Gr. 2: 26,9 (8,1) ^a | 0% | 1/5 |
| Spira 2008 [90] | 16 | P, LD | 35 IU/kg | bd | tak | S | 30,1 (8,8) ^a | 0% | 2/5 |

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|--------------------------------|------------------|--------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Stage I i II [88] | 5 | Pi | Stage I: 50 IU/kg Stage II: 20–40 IU/kg 3 x tydz. | Stage I: bd Stage II: 4 tyg. | tak | S | 32 (15–43) ^f | 0% | 6/9 |
| Stage III (Yoshioka 2001) [96] | 20 | LD | 10–50 IU/kg | ≥24 tyg. | tak | S, M | 26,8 (9,6) ^a | 0% | 7/9 |
| Takedani 2010 [99] | 17 | PO | bd | 7 dni | bd | bd | 39,7 (12,9) ^a | 0% | 6/9 |
| Vidovic 2010 [94, 95] | 315 ^m | P, LD oraz inne schematy | bd | 3 mies. lub ≥20ED | tak | S, MS, M, L | 22,5 (16,1) ^a | bd | 7/9 |
| Young 2009 [97, 98] | 70 | P, LD; PO | ustalana przez badacza | 11 (3) ^a mies. | tak | S, M, L | 20,3 (15,6) ^a | 7% | 6/9 |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres); c) zakres d) średnia; e) charakterystyka dotyczy 316 pacjentów; f) badanie retrospektywne, pacjenci w chwili rozpoczęcia leczenia nie byli wcześniej leczeni; g) 19 pacjentów uczestniczyło w kolejnym etapie badania (profilaktyka); h) charakterystyka dotyczy 631 pacjentów; i) dawka zróżnicowana w zależności od typu zabiegu; j) charakterystyka dotyczy 220 pacjentów; k) charakterystyka dotyczy 52 pacjentów; l) charakterystyka dotyczy 32 pacjentów; m) charakterystyka dotyczy 274 pacjentów; n) charakterystyka dotyczy 306 pacjentów; o) profilaktyka; p) profilaktyka zmodyfikowana; SP) profilaktyka standardowa; PO) profilaktyka okobzabiegowa; LD) leczenie dożadne; IT – Instrukcja tolerancji immunologicznej; S) ciężka; MS) umiarkowana; L) łagodna; EU) pacjent z osrodków europejskich; NA) pacjent z osrodków Ameryki Północnej

8.2.3. Advate

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 19 prób klinicznych (40 publikacji [61, 99–137]), w których skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Advate oceniano w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A.

Większość, bo aż 14 prac spośród wszystkich odnalezionych, to badania nierandomizowane bez grup kontrolnych, stanowiące pod względem metodycznym serie przypadków (Negrier 2008, Shapiro 2006, Valentino 2009, Gruppo 2006, Gomperts 2004, PASS EU/USA, PASS JAP, PAIR, PAIR JAP, Blazek 2009, Tang 2009, Blanchette 2008, Bacon 2011). Wśród 5 pozostałych badań zidentyfikowano:

- jedną próbę kliniczną, w której korzyści zdrowotne po podaniu Advate oceniano względem innych czynników stosowanych na wcześniejszych etapach leczenia (badanie typu przed/po),
- jedną nierandomizowaną próbę kliniczną z trzema równoległymi grupami pacjentów, z których w jednej stosowano Advate, w pozostałych pacjenci otrzymywali preparaty Kogenate Bayer oraz Cross-Eight M⁴,
- trzy próby kliniczne z randomizacją.

Żadne z odnalezionych badań randomizowanych nie pozwoliło na ocenę skuteczności Advate względem innych czynników krzepnięcia. W dwóch na etapie fazy randomizowanej przeprowadzono wyłącznie ocenę właściwości farmakokinetycznych (Tarantino 2004, Di Paola 2007), w jednym dodatkowo analizę profilu bezpieczeństwa (Di Paola 2007). W pracy Tarantino 2004 po zakończeniu fazy randomizowanej wszyscy pacjenci otrzymywali Advate i byli poddawani dalszej ewaluacji w zakresie skuteczności terapii (tylko te wyniki uwzględnione zostały w niniejszej analizie). Badanie Valentino 2011 (dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych) było z kolei ukierunkowane na porównanie dwóch schematów postępowania profilaktycznego (profilaktyka standardowa vs zmodyfikowana). Etap z randomizacją poprzedzała otwarta faza bez grupy kontrolnej, w trakcie której wszystkich pacjentów leczono doraźnie.

W pięciu przypadkach, z uwagi na formę publikacji i tym samym ilość dostępnych danych, przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności nie było możliwe. Pozostałe badania cechowały się średnią lub dobrą jakością metodologiczną. Cel, definicja punktów końcowych oraz wyniki badań zostały jasno przedstawione w większości analizowanych prac. Badania prowadzono najczęściej wielośrodkowo, jednakże jedynie w części z nich dane zbierane były w sposób prospektywny. W pracach nie pojawiała się informacja o konsekwentnym rekrutowaniu pacjentów, rzadko również przedstawiano wyczerpujące dane o utracie pacjentów z badania i jej przyczynach.

⁴ Wyniki dla Advate i Kogenate Bayer potraktowano niezależnie i przedstawiono w odrębnych rozdziałach.

We wszystkich badaniach populację docelową stanowili pacjenci z wrodzoną hemofilią typu A o różnym stopniu nasilenia (najczęściej umiarkowanym lub ciężkim). Przeważająca część prac przeprowadzona została na chorych stosujących wcześniej terapię substytucyjną lub na populacji mieszanej pod tym względem. Badania różniły się także w odniesieniu do obecności pacjentów z inhibitorem. W trzech badaniach (Valentino 2009, PAIR, PAIR JAP) ocenie poddano wyłącznie chorych, u których stwierdzono obecność inhibitora. W pozostałych badaniach populacje były pod tym względem zróżnicowane lub nie uwzględniały takich pacjentów (Blanchette 2008, Di Paola 2007, Tarantino 2004, Gruppo 2006, Negrier 2008, Takedani 2011). Badania PASS (przewodzone odrębnie na rynku europejskim, amerykańskim oraz japońskim) stanowiły największe pod względem liczności próby kliniczne. Ukierunkowane zostały na szczegółową ocenę bezpieczeństwa leku po jego dopuszczeniu do obrotu. W pozostałych przypadkach wielkość próby była niewielka, co wynika z faktu, że hemofilia należy do chorób rzadkich (choroba sieroca).

Przedmiotem większości prac była ocena efektywności klinicznej leku zarówno w profilaktyce długoterminowej, jak również w leczeniu doraźnym. Wyniki tych badań przedstawiono jedynie, wtedy gdy możliwe było wyodrębnienie danych ze względu na schemat postępowania. W trzech pracach preparat Advate podawano wyłącznie w profilaktyce okołozabiegowej (Negrier 2008, Shapiro 2006, Zhang 2011). W jednej pracy (Gomperts 2004) nie podano informacji na temat rodzaju interwencji.

W badaniach Blanchette 2008, Gruppo 2006 oraz Tarantino 2004 przedstawiono wyniki w podgrupach w zależności od stosowania się do zaleceń w zakresie dawkowania. Oddzielnie przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy przyjmowali Advate w dawkach i częstotliwości predefiniowanej w protokole badania (profilaktyka standardowa) oraz osobno dla pacjentów stosujących schematy dawkowania dostosowane przez lekarzy do ich indywidualnej odpowiedzi na leczenie (profilaktyka zmodyfikowana). Dodatkowo w pracy Gruppo 2006 przedstawiono również wyniki dla pacjentów stosujących i niestosujących się do zaleceń (*compliance, non-compliance*).

Dawka preparatu mieściła się w granicach od 20 IU/kg (Den Uijl 2009) do 100 IU/kg (Valentino 2009). W 8 pracach (Gomperts 2004, Shapiro 2006, PASS JAP, PAIR, PAIR JAP, Blazek 2009, Zhang 2011, Bacon 2011) nie podano wielkości dawki. Okres obserwacji wahał się od 2 tygodni (Di Paola 2007) do 5 lat (Den Uijl 2009). W 1 pracy nie podano danych na temat długości okresu obserwacji (Shapiro 2006). W badaniu Valentino 2009, w którym podawano Advate w ramach ITI, średni czas trwania terapii do osiągnięcia tolerancji wynosił 5,5 miesiąca.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano liczbę krwawień, liczbę infuzji preparatu, utratę krwi podczas zabiegu (w ocenie profilaktyki okołozabiegowej), skuteczność hemostatyczną oraz profil bezpieczeństwa. W badaniach dotyczących ITI oceniano poziom inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oraz liczbę skutecznych ITI. Dane na temat skuteczności hemostatycznej raportowano w 8 badaniach (Tarantino 2004, Blanchette 2008, PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Shapiro

2006, PASS JAP), jednakże tylko w 5 przedstawiono definicję poszczególnych punktów. We wszystkich oceny dokonywał lekarz/badacz, dodatkowo w pracy Tarantino 2004 weryfikowano skuteczność hemostatyczną w ocenie pacjenta. Sposób oceny skuteczności hemostatycznej w poszczególnych pracach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Advate

| Tarantino 2004 | |
|---|--|
| Ocena dokonywana przez pacjenta (leczenie w domu) | |
| Doskonała | 1 infuzja do całkowitego ustąpienia krwawienia |
| Dobra | 2 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia |
| Dostateczna | 3 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia |
| Nieskuteczna | ≥4 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia |
| Tarantino 2004, Blanchette 2008 | |
| Ocena dokonywana przez badacza (leczenie ambulatoryjne/hospitalizacja) | |
| Doskonała | Nagle i całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub niekwestionowane ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia w ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji. |
| Dobra | Ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia w ciągu 8 godzin od infuzji, niewykluczona konieczność zastosowania więcej niż 1 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów. |
| Dostateczna | Niewykluczona lub niewielka korzyść w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszej infuzji, zwykle konieczność zastosowania więcej niż 1 infuzji. |
| Nieskuteczna | Brak poprawy lub zaostrzenie objawów. |
| PASS EU/USA | |
| Ocena dokonywana przez badacza | |
| Doskonała | Spełnia bądź przekracza oczekiwany efekt kliniczny w oparciu o doświadczenia z poprzednio stosowanych koncentratów FVIII (większość krwawień wymaga porównywalnej/mniejszej liczby infuzji, porównywalna/mniejsza dawka Advate). |
| Dobra | Nieco słabszy, ale w dalszym ciągu adekwatny efekt kliniczny w porównaniu z poprzednio stosowanymi preparatami (porównywalna/nieznacznie większa liczba infuzji, porównywalna/nieznacznie większa dawka Advate). |
| Dostateczna | Istotnie słabszy efekt kliniczny w porównaniu z poprzednio stosowanymi FVIII (większość krwawień wymaga większej liczby infuzji i wyższych dawek Advate). |
| Nieskuteczna | Brak efektu klinicznego, konieczność stosowania dodatkowych preparatów umożliwiających kontrolowanie hemostazy. |
| Negrier 2008 | |
| Ocena dokonywana przez chirurga (śródoperacyjna) | |
| Doskonała | ABL < EBL |
| Dobra | ABL = EBL |
| Dostateczna | ABL > EBL |

| | |
|--|---|
| Nieskuteczna | Niekontrolowane krwawienie |
| Ocena dokonywana przez personel medyczny/badacza (pooperacyjna, podczas usuwania drenu, przy wypisie ze szpitala) | |
| Doskonała | Bezsprzecznie równie skuteczny bądź bardziej skuteczny niż inne koncentraty FVIII dla porównywalnych procedur. |
| Dobra | Prawdopodobnie równie skuteczny jak inne koncentraty FVIII dla porównywalnych procedur, minimalny negatywny wpływ na jakość hemostazy. |
| Dostateczna | Wyraźnie słabszy efekt kliniczny niż w przypadku innych koncentratów FVIII, zaburzenia hemostazy wyrównane bez konieczności zmiany schematu dawkowania. |
| Nieskuteczna | Krwawienie spowodowane nieadekwatną odpowiedzią na prawidłowe dawkowanie, wymagana zmiana schematu dawkowania. |
| Ocena terapii substytucyjnej w warunkach domowych | |
| Doskonała | Nagle ustąpienie dolegliwości bólowych/poprawa w 8 godzin od 1 infuzji. |
| Dobra | Znaczna ustąpienie dolegliwości bólowych/poprawa w 8 godzin, niewykluczona konieczność zapotrzebowania na więcej niż 1 infuzję. |
| Dostateczna | Niewykluczony korzystny efekt w 8 godzin, zwykle wymagający więcej niż 1 infuzji. |
| Nieskuteczna | Brak poprawy lub zaostrzenie objawów. |
| Zhang 2011 | |
| Doskonała | Zhamowanie krwawienia oraz pożądany poziom FVIII osiągnięty po 15., 30. i/lub 60. min od infuzji. |
| Dobra | Zahamowanie objawów krwawienia. |
| Bez zmian | Brak poprawy lub zaostrzenie objawów. |
| Nie do oceny | Brak możliwości oceny stanu pacjenta na podstawie posiadanych informacji. |

a) określona w badaniu jako „improved”

Tabela 22.
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate

| Badanie | Liczba prób | Typ interwencji | Dawka | FU | Wcześniejse leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek (% pacjentów) | Obecność inhibitora (% pacjentów) | Ocena wiarygodności |
|-------------------------------|-------------|---------------------|---|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Blanchette 2008 [104, 105] | 14 | SP | 25-50 IU/kg 3-4 razy/ tydz. | | | | | | |
| | 27 | MP | 48,8 (21,6) IU/kg | 386 dni (141-933) ^b | TAK | S, MS | 3,1 (1,5) ^a | 0% | 7/9 |
| | 2 | LD | 34,7 IU/kg | | | | | | |
| | 9 | Inne ^c | bd | | | | | | |
| Den Uijl 2009 [107] | 54 | P | 41 (35-54) ^b IU/kg | 5 lat ^b 175 pacjentolat | TAK | S, MS | 21 (12-39) ^b | 17% | 6/9 |
| | 28 | LD | 20-40 ^c IU/kg | | | S, MS, M | 39 (19-59) ^b | 0% | |
| DI Paola 2007 [108, 109] | 18 | Jednorazowe podanie | ReFacto: 50±5 IU/kg Advate: 50±5 IU/kg | 2 tyg. | TAK | S | 30 (19-72) ^b | 0% | Jadad 3/5 |
| Gomperts 2004 [61] | bd | bd | bd | 12 mies. | bd | bd | bd | bd | ND |
| Gruppo 2006 [116] | 82 | SP, MP, LD | 25-40 IU/kg (standardowa profilaktyka) | ≥ 75 ED 617,5 ^d dnia | TAK | S, MS | <16 r. z: 82 (100%) | 0% | 5/9 |

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | FU | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stożenie ciężkości choroby | Średni wiek | Obecność inhibitora (% pacjentów) | Ocena wiarygodności |
|---|------------------|-----------------|--|------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|--|
| PASS EU/USA [110-112, 117, 118, 122] | 297 | P | 29,1 ^d IU/kg | 12 mies. | NIE (5%) TAK (95%) | S, MS, M | <12 r. ż: 156 (29,9) 12-<16 r. ż: 54 (10,4) ≥16 r. ż: 309 (59,3) | 11% | 7/9 |
| Negrier 2008 [120, 121] | 59 | PO | 822-910 IU/kg | 12 mies. | bd | bd | 2-12 r. ż (5,1%) 12-16 r. ż (10,2%) > 16 r. ż. (84,7%) | 0% | 7/9 |
| Shapiro 2006 [123] | 18 | PO | bd | bd | TAK | bd | <16 r. ż: 18 (100%) | bd | 5/9 |
| Tarantino 2004 [131] | 111 | P | 25-40 ^e IU/kg | 75 dni | TAK | bd | 18 (10-65) ^b | 0% | I faza: 2/5 II faza: 7/9 ^f |
| Valentino 2009 [133, 134] | 12 | ITI | 100 IU/kg 4x/tydz. 100 IU/kg 3x/tydz. 200 IU/kg 4x/tydz. | 5,5 ^g mies. | bd | bd | bd | 100% | 4/9 |
| PASS JAP [113-115, 127-129] | 362 | LD, P | bd | 6-24 mies. | TAK (82%) NIE (18%) | S, MS, M | 25,1 (17,4) ^a | 9% | 5/9 |
| PAIR [100, 124-126] | 40 | ITI | bd | >12 mies. | TAK | S | bd | 100% | ND |
| PAIR JAP [119] | 12 | ITI | bd | >12 mies. | TAK | S | 4 ^b | 100% | ND |
| Blažek 2009 [106] | 10 | PO, LD | bd | ≥4 lata | bd | bd | bd | bd | ND |

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | FU | Wcześniejsze leczenie FVIII | Stopek ciężkości choroby | Średni wiek (% pacjentów) | Obecność inhibitora (% pacjentów) | Ocena wiarygodności |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|---|----------|-----------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|---------------------|
| Tang 2009 [130] | 4 ^b | PO | 883,5 IU/kg | 24 dni | bd | MS, M | 65,25 | bd | 4/9 |
| Takedami 2010 [99] | 17 | PO | bd | 7 dni | bd | bd | 44,3 (7,5) ^a | 0% | 6/9 |
| Bacon 2011 [101, 102] | 113 | LD, P | bd | 30 mies. | TAK | S, MS, M | <18 r. ż: 37 (33%) ≥18 r. ż: 76 (67%) | 15% | 4/9 |
| Valentino 2011 [103, 123, 132, 135] | 82 | LD, P | 20–40 IU/kg co 48±6 godz. 20–80 IU/g co 72±6 godz. | 18 mies. | TAK | MS, S | 26 (7–59) ^b | bd | ND |
| Zhang 2011 [136, 137] | 58 | LD | 871750 IU | 6 mies. | TAK | S, MS, M | 24 (11,7) ^a | bd | 7/9 |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres); c) zakres; d) średnia; e) pacjenci zmieniający schemat leczenia w trakcie okresu obserwacji; f) wyniki tylko z tej części badania były uwzględnione w analizie, z tego względu pełna ocena wiarygodności przeprowadzona została wyłącznie dla części jednoramiennych badań; g) terapię stosowano do momentu osiągnięcia tolerancji; h) łącznie w badaniu analizowano wyniki dla 6 pacjentów, przy czym 2 stosowało inne preparaty; P) profilaktyka; MP) profilaktyka zmodyfikowana; SP) profilaktyka standardowa; PO) profilaktyka okołozabiegowa; LD) leczenie doraźne; ITI – indukcja tolerancji immunologicznej; S) ciężka HA; MS) umiarkowanie ciężka HA; M) umiarkowana HA; ND) nie do oceny.

8.2.4. Octanate

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 10 prób klinicznych (19 publikacji [138–156]), w których skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Octanate oceniano w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A.

Większość z odnalezionych prac zaprojektowana została jako nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej, które pod względem metodologicznym stanowiły opisy serii przypadków. W jednym badaniu z grupą kontrolną przydział do poszczególnych ramion odbywał się w sposób losowy, przy czym w fazie randomizacyjnej oceniane były jedynie właściwości farmakokinetyczne porównywanych opcji (Saez 1999). Badanie zaprojektowano w schemacie grup naprzemiennych. Dotyczyło ono porównania: Emoclot Octa VI vs Emoclot DI. W badaniu Martinowitz 2000 wyniki dotyczyły pacjentów z dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano porównania Octanate vs Hemofilem M i z Haemoclinem SDH. Do niniejszej analizy włączono wyniki dotyczące pacjentów, którzy ukończyli etap randomizowany badania i kontynuowali terapię w ramach otwartej próby, w trakcie której wszyscy otrzymywali Octanate. W obu badaniach przedstawiono także najważniejsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii.

W trzech przypadkach ze względu na formę publikacji oraz charakter przedstawionych w niej danych przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności nie było możliwe (Khair 2008, Martinowitz 2000, Vorobyev 2010). Pozostałe badania charakteryzowały się niską do umiarkowanej jakością metodologiczną. Wszystkie z wyjątkiem jednego (Gringeri 2006) stanowiły prospektywne próby kliniczne. Cel badania oraz najważniejsze wyniki, szczególnie z zakresu bezpieczeństwa, przedstawiane były najczęściej w klarowny sposób. W publikacjach brakowało informacji odnoszących się do metodyki prac (często ze względu na fakt, że stanowiły one wyłącznie doniesienia konferencyjne), w tym w szczególności dotyczących: sposobu rekrutacji pacjentów, kryteriów włączenia do badania, a także przyczyn utraty z badania. Pracę randomizowaną pod względem metodycznym oceniono na 3 z 5 możliwych punktów w skali Jadad (z uwagi na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia).

We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci z hemofilią typu A w zróżnicowanym stopniu nasilenia choroby (głównie umiarkowana lub ciężka), natomiast w 3 pracach (Khair 2008, Santagostino 1997, Vorobyev 2010) nie podano danych odnośnie stopnia ciężkości choroby. W 6 badaniach (ObsITI Study 2011, Khair 2008, Svirin 2008, Martinowitz 2000, Tagariello 1999, Vorobyev 2010) uczestnicy w przeszłości otrzymywali terapię czynnikiem VIII (PTP), w jednym (Gringeri 2006) włączano pacjentów nieleczonych (PUP) lub leczonych w stopniu minimalnym (MTP), w 2 badaniach (Klukowska 2011, Santagostino 1997) brali udział pacjenci uprzednio nieleczeni preparatami czynnika VIII (PUP), natomiast w 1 badaniu nie podano informacji na powyższy temat (Saez 1999). Populację 2 badań (Klukowska 2011, Tagariello 1999) stanowili chorzy bez obecności inhibitora, natomiast

w 4 pracach (Gringeri 2006, Martinowitz 2000, Saez Sanatagostino 1997) nie podano informacji na ten temat. W badaniach ObsITI Study 2011, Khair 2008, Svirin 2008 oraz Vorobyev 2010 u wszystkich pacjentów występował inhibitor dla czynnika VIII, gdyż były to prace oceniające Octanate w ITI.

W większości włączonych badań ocenę efektywności klinicznej Octanate przeprowadzono w odniesieniu do profilaktyki długoterminowej, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej. W 4 pracach (ObsITI Study 2011, Khair 2008, Svirin 2008 oraz Vorobyev 2010) zastosowano ITI. Analizę skuteczności przeprowadzono wyłącznie dla tych prac, w których podano oddzielne wyniki dla poszczególnych strategii terapeutycznych.

Okres obserwacji wahał się od 5 dni ekspozycji na lek (Tagariello 1999) do 12 miesięcy (Santagostino 1997). W badaniu Klukowska 2011 zakładano 5-letni okres obserwacji lub 100 dni ekspozycji na lek, niemniej jednak dostępne wyniki cząstkowe dotyczyły pacjentów, z których 77% osiągnęło ≥ 50 dni ekspozycji na lek. W 4 pracach nie podano danych na temat długości okresu interwencji (ObsITI Study 2011, Svirin 2008, Martinowitz 2000, Vorobyev 2010). Dawka preparatu wahała się od 30 IU/kg (Saez 1999) do 200 IU/kg (Khair 2008). W 4 pracach (Gringeri 2006, Martinowitz 2000, Santagostino 1997, Vorobyev 2010) nie podano wielkości dawki.

W badaniach włączonych do analizy oceniano liczbę krwawień, zastosowaną dawkę Octanate, utratę krwi podczas zabiegu (w ocenie profilaktyki okołozabiegowej), skuteczność hemostatyczną oraz profil bezpieczeństwa, a także skuteczność ITI. W badaniu Klukowska 2011 wykorzystano specjalną skalę do oceny skuteczności hemostatycznej, jednakże nie podano jej definicji, natomiast w ObsITI Study przedstawiono skalę zastosowaną do oceny skuteczności ITI (Tabela 23). W badaniu Vorobyev 2010 w kontekście przeprowadzanej ITI oceniano jakość życia (jakość życia u pacjentów po przeprowadzonej ITI vs pacjenci bez ITI).

Tabela 23.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności ITI w badaniu klinicznym dotyczącym preparatu Octanate

| ObsITI Study 2010 | |
|--------------------------------|--|
| Skuteczna ITI | <ul style="list-style-type: none"> • Poziom inhibitora $< 0,6$ BU (w co najmniej 2 pomiarach w ciągu 2 mies.) • Poziom odzysku FVIII $\geq 80\%$ (w co najmniej 2 pomiarach w ciągu 2 mies., na próbce pobranej na 15–30 min. po podaniu FVIII) • Okres półtrwania ≥ 7 godzin (na próbkach pobranych 15, 30 min. 1, 2, 4, 8, jak również 12 lub 24 godziny po podaniu FVIII) |
| Częściowo skuteczna ITI | <ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie 2 z powyższych kryteriów |
| Nieskuteczna | <ul style="list-style-type: none"> • Niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów |

Tabela 24.
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Octanate

| Badanie | Liczebność próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Klukowska 2011 [139, 141, 143–146] | 39 | P, LD, PO | 41,4 (45,0) IU/kg/dobę ^e 31,3 (6,4) IU/kg/dobę | 94,7 (94,6) dnia ekspozycji ^f 75,7 (39,4) dnia ekspozycji ^f | NIE | S, M | 0,7 (0,0–5,6) ^b | Nie włączano | 7/9 |
| ObsITI Study 2011 [138, 152, 154–156] | 18 ^g | ITI | 100–150 IU/kg/co 12 godz. (≥5 BU) 50–100 IU/kg/dzień lub co 2 dzień (<5 BU) | bd ^d | TAK | S, M, ML | bd | Włączano pacjentów z BU >0,6 | 5/9 |
| Khair 2008 [142] | 3 | ITI | 200 IU kg ⁻¹ /dobę | 4 mies. | TAK | bd | 2–6 | 100% | ND |
| Svirin 2008 [150] | 6 | ITI | 130–174 IU/kg -1 co 12 godz. | bd | TAK | S | 7,7 (5,25–14,1) ^{de} | 100% | 2/9 |
| Gringeri 2006 [140] | 99 | P, PO, LD | bd | 83 (21–1580) ^b dni ekspozycji | TAK ^h | S, M | 26,3 (13,7) | bd | 6/9 |
| Martinowitz 2000 [147] | 32 | LD, PO | bd | bd | TAK | S | bd | bd | ND |
| Saez 1999 [148] | 15 | bd | Pojedyncza dawka; 30 IU/kg w tempie 2 ml/min | bd | bd | S | 30,6 (9,87) | bd | 3/5 |
| Tagariello 1999 [151] | 14 | PO | Bolus 50 IU/kg, wraz z końcem operacji infuzja ciągła: 3 IU/kg/godz. Pacjenci leczeni >10 dni: 1,5 IU/kg/godz. | 5–17 dni | TAK | S, M | 39 (25–62) ^{de} | 0% | 4/9 |

| Badanie | Liczba próby | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [% pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|-------------------------|--------------|-----------------|----------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Santagostino 1997 [149] | 19 | P | 3000 (500–168 5000) ^b | 12 mies. | NIE | bd | 17,53 | bd | 6/9 |
| Vorobyev 2010 [153] | 67 | ITI | bd | bd | TAK | bd | bd | 100% | ND |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres); c) zakres; d) średnia; e) dotyczy populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; f) dotyczy populacji pacjentów, którzy przyjęli Octanate i nie zmienili w sposób istotny protokołu badania; g) planowane jest włączenie 100 pacjentów; do czerwca 2010 roku włączono 96 pacjentów; natomiast leczenie zakończyło 51 pacjentów; dostępne dane dotyczyły 18 pacjentów; h) wcześniejsze leczenie przez 55 dni (dotyczyło 69% pacjentów); i) w momencie publikacji badania nadal znajdowało się w toku P) profilaktyka; PO) profilaktyka okalozabiegowa; LD) leczenie doraźne; ITI – indukcja tolerancji immunologicznej; S) ciężka; MS) umiarkowanie ciężka; M) umiarkowana; L) łagodna; ND) nie do oceny.

8.2.5. Immunate

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono 1 próbę kliniczną (opisaną w 3 publikacjach [157–159]), w której skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu Immunate oceniano w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A.

Badanie to składało się z trzech części. W pierwszej (przeprowadzonej w režimie badania randomizowanego, skrzyżowanego) porównane zostały właściwości farmakokinetyczne preparatu Immunate, przygotowanego z użyciem metody inaktywacji wirusów *solvent/detergent* (S/D), oraz jego poprzednika na rynku farmaceutycznym, w którego procesie produkcji metoda S/D nie była wykorzystywana. W tej części badania pacjenci otrzymali pojedynczą infuzję preparatu. Druga część badania zaprojektowana została jako prospektywna, nierandomizowana próba kliniczna bez grupy kontrolnej stanowiła długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate S/D stosowanego profilaktycznie oraz w leczeniu doraźnym (wyniki tylko z tej części włączono do analizy klinicznej). W części trzeciej właściwości farmakokinetyczne preparatu Immunate S/D oceniono ponownie, tym razem w dłuższym okresie obserwacji (minimum 14-tygodniowem).

Praca (część obserwacyjna włączona do analizy) uzyskała 6 punktów na 9 możliwych w skali przeznaczonej do oceny badań obserwacyjnych (Rozdz. 5). Wyniki badań obserwacyjnych ze swej natury obarczone są większym ryzykiem błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanej pracy należy brak grupy kontrolnej.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią hemofilii typu A, uprzednio leczeni preparatami czynnika VIII (PTP). Łącznie do badania zakwalifikowano 56 pacjentów (średni wiek: 21 lat). W pracy tej stosowano profilaktykę długoterminową, a w jej ramach leczenie doraźne. W trakcie trwania badania tylko jeden pacjent został poddany stomatologicznemu zabiegowi chirurgicznemu. Dawka preparatu w schemacie leczenia profilaktyki długoterminowej mieściła się w granicach od 20–40 IU/kg co drugi dzień, modyfikowana w zależności od decyzji badacza. Dawka w terapii doraźnej była ustalana przez badacza. Minimalny okres obserwacji wynosił 27 tygodni lub 50 dni ekspozycji na lek.

W badaniu Nemes 2008 oceniano liczbę krwawień, liczbę infuzji preparatu, dawkę preparatu, skuteczność hemostatyczną oraz profil bezpieczeństwa. Sposób oceny skuteczności hemostatycznej przedstawiono w osobnej tabeli (Tabela 21). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych analizowano w odniesieniu do profilaktyki długoterminowej oraz leczenia doraźnego.

Tabela 25.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniu Nemes 2008 dotyczące preparatu Immunate

| Nemes 2008 | |
|---|--|
| Skala <i>Clinical Efficacy Rating</i> (CER) | |
| Doskonała | Ustąpienie dolegliwości bólowych i ustanie krwawienia w ciągu ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji. |
| Dobra | Definitywne ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia w ciągu 8 godzin od infuzji. |
| Dostateczna | Niewielkie ustąpienie dolegliwości bólowych i niewielkie ustanie krwawienia w ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji. |
| Nieskuteczna | Brak poprawy lub zaostrzenie objawów. |
| <i>Exploratory scale</i> (ES) | |
| <p>Skala opracowana na potrzeby badania. Dotyczy trzech obszarów i ich podkategorii: 1) ustąpienie dolegliwości bólowych w ciągu 8 godzin od pierwszej infuzji, 2) poprawa dotycząca występowania krwawień w ciągu 8 godzin od pierwszej infuzji, 3) liczba infuzji koniecznych do ustąpienia objawów.</p> <p>Każdej kategorii przyporządkowana jest punktacja od 0 (brak poprawy lub pogorszenie objawów) do 3 (istotna poprawa lub mniejsza/oczekiwana ilość infuzji).</p> <p>Suma punktów wskazuje na ocenę interwencji:</p> | |
| Doskonałą | 9–7 pkt. (pod warunkiem braku podkategorii ocenionych na <2) |
| Dobłą | 6–4 pkt. (pod warunkiem braku podkategorii ocenionych na <1) |
| Dostateczną | 3–1 pkt. (przy czym kategoria „liczba infuzji wymaganych do ustąpienia objawów powinna być oceniona ≥1 pkt.) |
| Nieskuteczną | 0 pkt. |

Tabela 26.
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate

| Badanie | Liczba prób | Typ interwencji | Dawka | Okres obserwacji | Wczesniejsze leczenie FVIII | Stopień ciężkości choroby | Średni wiek [lata] | Obecność inhibitora [%; pacjentów] | Ocena wiarygodności |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Nemes 2008 [157-159] | 49 ^a | P | 20-40 IU/kg co 2 dzień | 27 (±1) tygodni lub 50 ED | Tak | S | 21 (12-63) ^b | bd | Część I: 2/5 Część II: 6/9 |
| | 47 ^a | LD | wg uznania badacza | | | S | | bd | |

a) liczba pacjentów poddanych danemu rodzajowi terapii; całkowita liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 56.; b) mediana (zakres) w odniesieniu do 56 pacjentów; P) profilaktyka standardowa; LD) leczenie doraźne; S) ciężka postać hemofilii

9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA RECOMBINATE

9.1. Profilaktyka długoterminowa

9.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Recombinate w trakcie profilaktyki długoterminowej.

9.1.2. Częstość krwawień

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o częstości krwawień w trakcie profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem preparatu Recombinate.

9.1.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych, spośród których jedno pod względem metodologicznym to opis serii przypadków (Yoshioka 2004), natomiast w drugim porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Recombinate i Kogenate (Brackmann 1993). Oba badania przeprowadzono na małych liczebnie próbach.

W badaniu Brackmann 1993 7 pacjentów stosowało profilaktykę preparatem Recombinate, a 5 pacjentów profilaktykę preparatem Kogenate. W trakcie 2-letniego okresu obserwacji u pacjentów z grupy Recombinate stwierdzono 161 krwawień, natomiast w grupie Kogenate 169 epizodów. Były one leczone dodatkowymi infuzjami wyżej wymienionych preparatów (Tabela 27).

Tabela 27.
Liczba krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | | p |
|----------------|-----------|--------------------|--------|-----------|----------------|----------|----------------|----|
| | | | | N | Liczba zdarzeń | N | Liczba zdarzeń | |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 161 | 5 | 169 | bd |

Liczbę krwawień z podziałem ze względu na lokalizację krwawienia przedstawiono w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. W badaniu Yoshioka 2004 u 2 z 22 pacjentów stosowano profilaktykę pierwszo- i drugorzędową w schemacie 3 infuzji tygodniowo. U tych chorych, w 2,5-letnim

okresie obserwacji, krwawienia spontaniczne były rzadkie (brak danych liczbowych), przy czym nie odnotowano krwawień dostawowych (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczba krwawień dostawowych u pacjentów stosujących Recombinate w profilaktyce długoterminowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń/liczba krwawień ogółem (%) |
|-----------------------------|-----------|---|----------|---|---|
| Krwawienia dostawowe | | | | | |
| Yoshioka 2004 | PUP | Pierwszorzędowa /drugorzędowa profilaktyka (3x/tydzień) | 2,5 roku | 2 | 0/bd (0%) |

9.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, pochodzą z jednego badania (Brackmann 1993), w którym porównywano efektywność kliniczną Recombinate oraz Kogenate. W dwuletnim okresie obserwacji wszyscy pacjenci niezależnie od rodzaju otrzymywanej interwencji doświadczyli co najmniej jednego epizodu krwotocznego.

Tabela 29.
Liczba pacjentów z krwawieniami stosujących profilaktykę długoterminową Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | | p |
|----------------|-----------|--------------------|--------|-----------|-----|----------|-----|----|
| | | | | N | % | N | % | |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 100 | 5 | 100 | bd |

9.1.5. Dawka preparatu Recombinate

W dostępnych pracach nie przedstawiono informacji na temat średniej dawki preparatu Recombinate w przeliczeniu na pacjenta ani liczby infuzji Recombinate stosowanego w profilaktyce krwawień. W większości prac dane te podano łącznie dla profilaktyki i leczenia doraźnego krwawień.

W dwóch badaniach obserwacyjnych (White 1997, Brackmann 1993) przedstawiono natomiast wyniki dotyczące liczby zastosowanych jednostek preparatu Recombinate, spośród których jedno pod względem metodologicznym to opis serii przypadków, natomiast w drugim porównywano Recombinate z Kogenate.

W badaniu White 1997, w którym okres obserwacji wynosił co najmniej 18 miesięcy (mediana 3,7 roku, zakres 1,0–5,7 roku) u 69 pacjentów zastosowano łącznie 24,74 miliona jednostek [IU] Recombinate w profilaktyce ciągłej i przerywanej.

W badaniu Brackmann 1993, w 2-letnim okresie profilaktyki, u 7 pacjentów z grupy Recombinate zastosowano 1,662 miliona jednostek [IU], natomiast u 5 pacjentów z grupy Kogenate 0,67 miliona jednostek [IU] (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba jednostek zużytych w profilaktyce długoterminowej krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | | p |
|----------------|-----------|---------------------------------|----------|-----------|------------|----------|-----------|----|
| | | | | N | Liczba IU | N | Liczba IU | |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 1 662 000 | 5 | 666 000 | bd |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka ciągła/przerywana* | 3,7 roku | 69 | 24 740 000 | bd | bd | nd |

* brak definicji w badaniu

9.2. Profilaktyka okołozabiegowa

9.2.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w trzech badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Bray 1994, White 1997 oraz Negrier). Oceny skuteczności hemostatycznej Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej dokonywali lekarze wykonujący dany zabieg, tj. operatorzy (zabiegi chirurgiczne, ortopedyczne), lekarze innych specjalności (np. gastrologi w przypadku badań endoskopowych) czy stomatolodzy (np. ekstrakcja zęba).

Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za dobre lub doskonałe wahał się w granicach od 90% do 100%. Łącznie we wszystkich 3 badaniach opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 49 procedur interwencyjnych. W przypadku zdecydowanej większości z nich (48 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą. W jednym przypadku, pomimo stosowanej profilaktyki, pacjent doznał nadmiernego krwawienia w okresie pooperacyjnym, co było związane z wytworzeniem inhibitora dla czynnika VIII (Tabela 31).

Tabela 31.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w profilaktyce około zabiegowej, oceniana przez lekarza wykonującego procedurę inwazyjną

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Ilość ocenionych zdarzeń / Ilość zdarzeń ogółem (%) |
|--|-----------|-----------------------------|-----------|----|---|
| Skuteczność hemostatyczna doskonała | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Profilaktyka okołozabiegowa | >7,3 roku | 7 | 9/10 (90%) |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 3,7 roku | 13 | 24/24 (100%) |
| Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra | | | | | |
| Negrier 2001 | bd | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | bd | 15/15 (100%) |
| Brak skuteczności hemostatycznej | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Profilaktyka okołozabiegowa | >7,3 roku | 7 | 1/10 (10%)* |

* wg oceny przeprowadzonej przez autorów niniejszego przeglądu (szczegóły w tekście)

9.2.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których oceniano poziom krwi utraconej w trakcie zabiegu, przedstawiono w jednym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej.

W badaniu White 1997, na 24 przeprowadzone procedury inwazyjne, w żadnym przypadku nie stwierdzono nadmiernej bądź niespodziewanej utraty krwi. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono konieczności podania pdFVIII.

Tabela 32.
Utrata krwi w trakcie zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Ilość krwi utraconej okołozabiegowo | N | Liczba zabiegów z utratą krwi / Liczba zabiegów ogółem (%) |
|------------|-----------|-----------------------------|-------------------------------------|----|--|
| White 1997 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | ABL ≤ EBL | 13 | 24/24 (100%) |

9.2.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono w dwóch obserwacyjnych badaniach bez grupy kontrolnej (Bray 1994, White 1997).

W badaniu Bray 1994 u 7 pacjentów przeprowadzono 10 procedur inwazyjnych, wymagających zastosowania profilaktyki okołozabiegowej. W 1 przypadku wystąpiło krwawienie w okresie pozabiegowym pomimo stosowanej interwencji. W badaniu White 1997 u 13 pacjentów wykonano

łącznie 24 procedury inwazyjne pod osłoną preparatu Rekombinate. U żadnego z nich nie wystąpiło krwawienie pozabiegowe, a hemostaza była utrzymana na prawidłowym poziomie (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczba krwawień pozabiegowych ogółem u pacjentów stosujących Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba krwawień okołozabiegowych / Liczba zabiegów ogółem (%) |
|------------|-----------|-----------------------------|-----------|----|--|
| Bray 1994 | PUP | Profilaktyka okołozabiegowa | >7,3 roku | 7 | 1/10 (10%) |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 3,7 roku | 13 | 0/24 (0%) |

9.2.4. Dawka preparatu Recombinate

Nie odnaleziono badań, w których przedstawiono by średnią dawkę preparatu Recombinate w przeliczeniu na pacjenta. W badaniach włączonych do analizy raportowano natomiast dane dotyczące liczby infuzji (White 1997) oraz liczby jednostek (White 1997 oraz Brackamn 1993) Recombinate zastosowanych w profilaktyce okołozabiegowej.

W badaniu White 1997, obejmującym 13 pacjentów poddanych 24 procedurom, w ramach profilaktyki okołozabiegowej wykonano łącznie 252 infuzje Recombinate podczas 22 procedur inwazyjnych, natomiast w trakcie dwóch pozostałych zabiegów stosowano Recombinate w ciągłym wlewie dożylnym przez okres 7–18 dni (Tabela 34). Łącznie podczas tych 24 procedur inwazyjnych zastosowano 720 805 IU Recombinate. W badaniu Brackmann 1993 zużyto łącznie 68 tysięcy IU Recombinate na zabezpieczenie 4 zabiegów (2 małe interwencje ortopedyczne, nakłucie otrzewnej i rektoskopia) u 4 pacjentów oraz 3 tysiące IU Kogenate u 1 pacjenta na zabezpieczenie pojedynczego zabiegu (ekstrakcja zęba).

Tabela 34.
Liczba infuzji Recombinate zastosowanych w profilaktyce okołozabiegowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|--|-----------|-----------------------------|----------|----|-----------------|---------|
| Liczba infuzji / liczba procedur / rok | | | | | | |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 3,7 roku | 13 | 22 | 252/22 |
| Ilość jednostek [IU] | | | | | | |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 3,7 roku | 13 | 22 | 720 805 |

Tabela 35.
Liczba jednostek zużytych w profilaktyce okołozabiegowej krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | | p |
|----------------|-----------|-----------------------------|--------|----------------|-----------|----------------|-----------|----|
| | | | | N | Liczba IU | N | Liczba IU | |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 2 lata | 4 ^a | 68 000 | 1 ^a | 3 000 | bd |

a) każdy pacjent przeszedł jedną interwencję chirurgiczną

9.3. Leczenie doraźne

9.3.1. Skuteczność hemostatyczna

Dane dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w leczeniu doraźnym odnaleziono w czterech badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Fukutake 2005, White 1997, Yoshioka 2004, Zhang 2011). We wszystkich oceny dokonywali lekarze prowadzący, w jednym badaniu oceny dokonali również pacjenci.

Odsetek interwencji, których skuteczność została oceniona przez badacza jako doskonała lub dobra, wahał się w granicach od 90,9% do 100%, natomiast odsetek interwencji z oceną wyłącznie doskonałą wynosił od 27,2% do 80,26% (Tabela 36).

Tabela 36.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w leczeniu doraźnym wg oceny badacza

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|--|-----------|--------------------|----------|-----|---|
| Odpowiedź na leczenie doskonała | | | | | |
| Fukutake 2005 | PTP | Leczenie doraźne | 24 mies. | 129 | 1769/4171 (42,41%) |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 1878/5052 (27,20%) |
| Yoshioka 2004 | PUP | Leczenie doraźne | >2 lat | 22 | 226/378 (59,80%) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 61/76 (80,26%) |
| Odpowiedź na leczenie dobra | | | | | |
| Fukutake 2005 | PTP | Leczenie doraźne | 24 mies. | 129 | 2031/4171 (48,70%) |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 2717/5052 (53,80%) |
| Yoshioka 2004 | PUP | Leczenie doraźne | > 2 lat | 22 | 138/378 (36,51%) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 15/76 (19,74%) |
| Odpowiedź na leczenie doskonała/dobra | | | | | |
| Fukutake 2005 | PTP | Leczenie doraźne | 24 mies. | 129 | 3800/4171 (91,10%) |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 4595/5052 (90,90%) |
| Yoshioka 2004 | PUP | Leczenie doraźne | >2 lat | 22 | 364/378 (96,30%) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 76/76 (100%) |

Wyniki badania White 1997 wskazują, że również w ocenie pacjentów zdecydowana większość (91,7%) interwencji cechowała się doskonałą lub dobrą skutecznością. Skuteczność zaledwie 252 spośród 3481 interwencji doraźnych (7,2%) oceniono jako dostateczną. Terapię 31 zdarzeń (<1%) uznano za nieskuteczną, natomiast w 3 przypadkach (<0,1%) wg chorych ich stan uległ pogorszeniu na skutek stosowanego leczenia.

Tabela 37.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w leczeniu doraźnym wg oceny pacjenta

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek) |
|---|-----------|--------------------|----------|----|--|
| Skuteczność hemostatyczna doskonała | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 1261/3481 (36,2%) |
| Skuteczność hemostatyczna dobra | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 1934/3481 (55,5%) |
| Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 3195/3481 (91,7%) |
| Skuteczność hemostatyczna dostateczna | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 252/3481 (7,2%) |
| Brak skuteczności hemostatycznej | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 31/3481 (0,89%) |
| Pogorszenie stanu w odpowiedzi na profilaktykę | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 3/3481 (0,09%) |

9.3.2. Częstość krwawień

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o częstości krwawień w trakcie terapii doraźnej z zastosowaniem preparatu Recombinate.

9.3.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Bray 1994, Zhang 2011).

W próbie klinicznej Bray 1994 w 2-letnim okresie obserwacji u 75 pacjentów odnotowano łącznie 810 epizodów, z czego do opanowania większości z nich (92%) wystarczyło podanie nie więcej niż 2 infuzji Recombinate. Z kolei w okresie obserwacji wynoszącym średnio 6,5 oraz 7,3 roku w tej samej grupie chorych odnotowano odpowiednio 3211 oraz 3592 epizody krwawienia.

W badaniu Zhang 2011 odnotowano łącznie 638 przypadków krwawień, z czego 70,51% dotyczyło krwawień dostawowych, 15,38% krwawień domięśniowych, 6,42% krwawień związanych z tkankami miękkimi oraz 7,69% krwawień trzewnych. Do zahamowania krwawienia konieczne były nie więcej niż 2 infuzje Rekombinate (Tabela 38).

Tabela 38.
Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Recombinate w leczeniu doraźnym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń (% zdarzeń) |
|---|-----------|--------------------|----------|----|----------------------------|
| Krwawienia ogółem | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie doraźne | 7,3 roku | 75 | 3592* (100%) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 638 (100%) |
| Krwawienia wymagające 1-2 infuzji Recombinate | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie doraźne | 2 lata | 75 | 745/810 (92%) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 638/638 (100%) |
| Krwawienia do stawów | | | | | |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 450/638 (70,51%) |
| Krwawienia do mięśni | | | | | |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 98/638 (15,38%) |
| Krwawienia do tkanek miękkich | | | | | |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 41/638 (6,42%) |
| Krwawienia do jam ciała (m.in. dróg przewodu pokarmowego oraz moczowego) | | | | | |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 49/639 (7,69%) |

* update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku)

9.3.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o liczbie pacjentów doświadczających epizodów krwotocznych w trakcie doraźnej terapii preparatem Recombinate.

9.3.5. Dawka preparatu Recombinate

W badaniach włączonych do analizy raportowano liczbę infuzji (Bray 1994, Zhang 2011) oraz liczbę jednostek Recombinate (White 1997, Zhang 2011, Brackmann 1993) zastosowanych w leczeniu doraźnym.

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Zhang 2011) zastosowano 875 infuzji z podaniem preparatu Recombinate podczas 638 epizodów krwawienia, co w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiło 11,4 infuzji. W badaniu Bray 1994 przy dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 7,3 roku, u 75 pacjentów zastosowano 8444 infuzje

preparatu Recombinate podczas 3592 epizodów krwawienia, co daje 2,35 infuzji na leczenie jednego zdarzenia (Tabela 39).

W badaniu Zhang 2011 w ciągu 6 miesięcy na leczenie doraźne zużyto 871 750 IU preparatu Rekombinate. W badaniu White 1997 w ciągu 3,7 roku w ramach leczenia doraźnego 69 chorych wykorzystano łącznie 2,63 mln IU (Tabela 39, Tabela 40).

Tabela 39.
Liczba infuzji Recombinate ogółem w leczeniu doraźnym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Wynik |
|--|-----------|--------------------|----------|----|--------------------------|
| Liczba infuzji / liczba krwawień ogółem | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie doraźne | 7,3 roku | 75 | 8444/3592* |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 875/638 |
| Liczba infuzji/pacjenta | | | | | |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 11,4 (6,41) ^a |
| Liczba zastosowanych jednostek | | | | | |
| White 1997 | PTP | Leczenie doraźne | 3,7 roku | 69 | 2 629 200 |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 76 | 871 750 ^a |

* update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku); a) w przeliczeniu na pacjenta średnia \pm SD (zakres): 9169,7 \pm 4338,73 (1250–21500)

W badaniu Brackmann 1993 w trakcie 2-letniego okresu obserwacji liczba zastosowanych jednostek Recombinate była mniejsza niż liczba jednostek wykorzystanych w trakcie terapii Kogenate, przy czym nie podano informacji o wartości p dla zaobserwowanej różnicy.

Tabela 40.
Łączna liczba jednostek zużytych w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | | p ^b |
|----------------|-----------|--------------------|--------|-----------|-----------|----------|-----------|----------------|
| | | | | N | Liczba IU | N | Liczba IU | |
| Brackmann 1993 | PTP | Leczenie doraźne | 2 lata | 7 | 572 000 | 5 | 1 148 000 | bd |

9.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

9.4.1. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI

Poziom inhibitora po zakończeniu ITI oceniano w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej.

W pracy Rothschild 1998 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI. Wyniki badania wskazują, że u 3 z 8 pacjentów osiągnięto tolerancję immunologiczną, a tym samym poziom inhibitora obniżył się do wartości docelowych (<0,6 BU/ml). U pozostałych 5 pacjentów kontynuowano ITI, a poziom inhibitora wahał się u nich w granicach 0,8-2 BU/ml.

Tabela 41.
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | FU | Końcowy poziom inhibitora [BU/ml] | N | Liczba pacjentów z inhibitorem (%) |
|-----------------|-----------|-------------|-----------------------------------|---|------------------------------------|
| Rothschild 1998 | PUP | 16-30 mies. | < 0,6 | 8 | 3 (37,50%) |
| | | | 0,8 | | 1 (12,50%) |
| | | | 1-1,1 | | 2 (25,00%) |
| | | | 2 | | 2 (25,00%) |

9.4.2. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI

Odnaleziono 3 obserwacyjne badania bez grupy kontrolnej, w których oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI.

W jednym badaniu u żadnego pacjenta maksymalny poziom inhibitora nie przekroczył 10 BU/ml, natomiast w dwóch pracach odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicach od 60% do 70% (Tabela 42).

Tabela 42.
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba pacjentów z inhibitorem (%) |
|---|-----------|--------------------|-------------|----|------------------------------------|
| Liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora ≤ 10 BU/ml | | | | | |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 5 (100%) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 13 | 9 (69,23%) |
| Rothschild 1998 | PUP | ITI | 16-30 mies. | 8 | 5 (62,50%) |
| Liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora > 10 BU/ml | | | | | |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 0 (0,00%) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 13 | 4 (30,77%) |
| Rothschild 1998 | PUP | ITI | 16-30 mies. | 8 | 3 (37,50%) |

9.4.3. Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej

Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w 2 badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

W badaniu Rocino 2001 mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 6 miesięcy (2–8 miesięcy). W pracy Rocino 2006 mediana czasu trwania ITI była taka sama (6 miesięcy), jednak zakres był szerszy i mieścił się w przedziale od 2 do 39 miesięcy (Tabela 43).

Tabela 43.
Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Mediana (zakres) czasu trwania ITI [miesiące] |
|-------------|-----------|--------------------|---------|----|---|
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 6 (2–8) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 11 | 6 (2–39) |

9.4.4. Liczba skutecznych ITI

Liczbę skutecznych ITI oceniano w 3 badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

W badaniu Rocino 2001, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 8 miesięcy (zakres 2–24 miesięcy), u wszystkich pacjentów ITI zakończyła się sukcesem. W badaniu Rocino 2006, w którym mediana czasu trwania interwencji wynosiła 6 miesięcy (zakres 2–40 miesięcy), zdecydowana większość chorych (84%) osiągnęła pełną tolerancję immunologiczną na skutek stosowanej ITI, u 1 pacjenta osiągnięto jedynie częściową tolerancję, natomiast u jednego chorego ITI zakończyła się niepowodzeniem. W dwóch przypadkach niepowodzenia ITI (brak tolerancji, niepełna tolerancja) badanie genetyczne ujawniło poważne mutacje w genie dla czynnika VIII, predysponujące do wytwarzania inhibitora w wysokim mianie. W badaniu Rothschild 1998 spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli indukcję tolerancji immunologicznej, dwóch osiągnęło pełną tolerancję, a 1 częściową tolerancję, podczas gdy pozostali nadal otrzymywali Recombinate w ramach ITI.

Podsumowując, spośród ogólnej liczby 18 pacjentów uczestniczących w 3 badaniach, pełną tolerancję za pomocą preparatu Recombinate uzyskano u 15 pacjentów, natomiast częściową u 2 pacjentów (Tabela 44).

Tabela 44.
Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba skutecznych ITI (%) |
|---|-----------|--------------------|-------------|----|----------------------------|
| Liczba skutecznych ITI | | | | | |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 5 (100%) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 13 | 11 (84,62%) |
| Rothschild 1998 | PUP | ITI | 16–30 mies. | 3 | 2 (66,67%) |
| Liczba częściowo skutecznych ITI | | | | | |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 0 (0,00%) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 13 | 1 (7,69%) |
| Rothschild 1998 | PUP | ITI | 16–30 mies. | 3 | 1 (33,3%) |
| Liczba nieskutecznych ITI | | | | | |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 5 | 0 (0,00%) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 13 | 1 (7,69%) |
| Rothschild 1998 | PUP | ITI | 16–30 mies. | 3 | 0 (0,00%) |

9.5. Bezpieczeństwo preparatu Recombinate

9.5.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniu Brackmann 1993 działania niepożądane odnotowano u 2 z 5 pacjentów w grupie Kogenate oraz u 1 z 7 pacjentów stosujących Recombinate. U pacjentów stosujących Kogenate wystąpiły: reakcje skórne w miejscu iniekcji oraz podwyższony poziom transaminaz, w grupie pacjentów przyjmujących Recombinate stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych karkowych.

Tabela 45.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Recombinate i Kogenate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Recombine | | Kogenate | |
|----------------|-----------|--------------------|--------|-----------|---|----------|---|
| | | | | N | n | N | n |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 1 | 5 | 2 |

W populacji pacjentów stosujących Recombinate w profilaktyce i/lub leczeniu doraźnym odsetek pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym mieścił się w granicach od 3,1 do 22,7%,

przy czym najniższy był w największym liczebnie badaniu (Fukutake 2005). W dwóch badaniach dotyczących ITI na 36 pacjentów (łącznie) u 2 odnotowano działania niepożądane (Tabela 46).

W łącznej populacji, obejmującej 196 pacjentów (5 badań), odnotowano 12 zdarzeń niepożądanych, natomiast wśród 220 chorych (3 badania) wystąpiły 34 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W jednej pracy na 69,2 mln jednostek Recombinate odnotowano 20 zdarzeń niepożądanych (Tabela 47).

Tabela 46.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|----------------|-----------|-----------------------------------|----------|-----|-------------------|
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 14,3% (1/7) |
| Fukutake 2005 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 24 mies. | 129 | 3,1% (4/129) |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 26 | 7,7% (2/26) |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 12 | 0% (0/12) |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 3,7 roku | 69 | 8,7% (6/69) |
| Yoshioka 2004 | PUP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | > 2 lat | 22 | 22,7% (5/22) |

Tabela 47.
Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń |
|---|-----------|-----------------------------------|----------|-------|----------------|
| Liczba AEs ogółem | | | | | |
| Brackmann 1993 | PTP | Profilaktyka | 2 lata | 7 | 1 |
| Yoshioka 2004 | PUP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | > 2 lat | 22 | 5 |
| Fukutake 2005 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 24 mies. | 129 | 4 |
| Gomperts 2004 | bd | bd | 12 mies. | 69,2* | 20 |
| Rocino 2001 | PTP | ITI | 8 mies. | 12 | 0 |
| Rocino 2006 | PTP | ITI | 6 mies. | 22 | 2 |
| Liczba AEs związanych z otrzymywanym leczeniem | | | | | |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 3,7 roku | 69 | 19 |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 76 | 4 ^a |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 75 | 11** |

* liczba dawek Recombinate w milionach jednostek; ** update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku)
a) 3 przypadki dotyczyły wytworzenia inhibitora, w jednym raportowano ból w miejscu podania

9.5.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące ciężkich działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach obserwacyjnych. W dwóch z nich nie stwierdzono żadnego ciężkiego działania niepożądanego, natomiast w jednej pracy (Gomperts 2004) opisano 9 przypadków na 69 mln IU preparatu Recombinate (Tabela 48).

Tabela 48.
Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Recombinate

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń |
|--|-----------|-----------------------------------|----------|-------|----------------|
| SAEs ogółem | | | | | |
| Gomperts 2004 | bd | bd | 12 mies. | 69,2* | 9 ^a |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 3,7 roku | 69 | 0 |
| SAEs powiązane z otrzymywanym leczeniem | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 75 | 0 ^b |

* liczba dawek Recombinate w milionach jednostek

a) 89 odnotowanych przypadków dotyczyło wytworzenia inhibitora; b) update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku);

9.5.3. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

W żadnym z badań nie oceniano utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych.

9.5.4. Obecność inhibitora dla czynnika VIII

Odsetek pacjentów z inhibitorem

Dane dotyczące obecności inhibitora u pacjentów leczonych Recombinate raportowano w 9 włączonych badaniach klinicznych. W dwóch z nich nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego pacjenta. Odsetek pacjentów z inhibitorem w pozostałych 7 badaniach mieścił się w granicach od 4% do 64%. Łącznie w 6 badaniach, w których dostępne były pełne dane liczbowe, na 417 pacjentów otrzymujących Recombinate obecność inhibitora stwierdzono u 43 z nich, co stanowi 10,31%. Dostępne dane nie pozwalają na określenie zależności pomiędzy stosowanym schematem (profilaktyka vs leczenie dorażne) a ryzykiem rozwoju inhibitora (Tabela 49). U części pacjentów inhibitor miał charakter przejściowy (zwykle o niskim mianie, samoistnie zanikający). W czterech badaniach na 41 pacjentów, którzy wytworzyli inhibitor, u 18 miał on charakter przejściowy (Tabela 50).

Dane na temat odsetka pacjentów z inhibitorem w podziale na maksymalny poziom inhibitora przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 49.
Liczba pacjentów stosujących Recombinate, u których stwierdzono obecność inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|-----------------|-----------|-----------------------------------|------------------|--------|-------------------|
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 71 | 31% (22/71)* |
| Fukutake 2005 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 24 mies. | 129 | 0% (0/129) |
| Gomperts 2004 | bd | bd | 12 mies. | 69,2** | (8/bd) |
| Kempton 2006 | PTP | Profilaktyka | 3271 pacjentolat | bd | (4/bd) |
| Negrier 2001 | bd | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | bd | bd (1/bd) |
| Rothschild 1998 | PUP | Profilaktyka, ITI | 32 mies. | 50 | 28% (14/50) |
| White 1997 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 3,7 roku | 69 | 0% (0/69) |
| Zhang 2011 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 76 | 3,9% (3/76) |
| Yoshioka 2004 | PUP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | > 2 lat | 22 | 18,2% (4/22) |

* update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku)

** liczba zastosowanych jednostek

Tabela 50.
Liczba pacjentów stosujących Recombinate z inhibitorem przejściowym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Liczba pacjentów z inhibitorem ogółem | % pacjentów (n/N) |
|-----------------|-----------|-----------------------------------|----------|---------------------------------------|-------------------|
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 22 | 63,6% (14/22)* |
| Negrier 2001 | bd | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 1 | 100% (1/1) |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 14 | 14,3% (2/14) |
| Yoshioka 2005 | PUP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | > 2 lat | 4 | 25% (1/4) |

* update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku)

Tabela 51.
Liczba pacjentów stosujących Recombinate z inhibitorami w podziale ze względu na szczytowy poziom inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | Liczba pacjentów z inhibitorem ogółem | % pacjentów (n/N) |
|---|-----------|--------------------|----------|---------------------------------------|-------------------|
| Odsetek pacjentów ze szczytowym poziomem inhibitora \leq 10 BU/ml | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 22 | 68,19% (15/22)* |
| Rocino 2001 | PTP | Leczenie dorażne | 8 mies. | 5 | 0% (0/5) |
| Rocino 2006 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 13 | 23,08% (3/13) |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 14 | 71,43% (10/14) |
| Odsetek pacjentów ze szczytowym poziomem inhibitora \geq 10 BU/ml | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 22 | 31,82% (7/22)* |
| Rocino 2001 | PTP | Leczenie dorażne | 8 mies. | 5 | 100% (5/5) |
| Rocino 2006 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 13 | 76,92% (10/13) |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 14 | 28,57% (4/14) |

* update do badania Bray 1994 (po okresie obserwacji wynoszącym 7,3 roku)

Rozwój inhibitora w zależności od czasu

Dane dotyczące zależności pomiędzy czasem ekspozycji a rozwojem inhibitora pochodzą z dwóch badań obserwacyjnych (Bray 1994, Rothschild 1998). Mediana czasu do wystąpienia inhibitora w obu badaniach wynosiła 17 dni (Tabela 52). W badaniu Bray 1994 u 13 z 17 pacjentów inhibitor rozwinął się w pierwszych 10 dniach ekspozycji na Recombinate (Tabela 53).

W obu badaniach zaobserwowano również, że prawdopodobieństwo pozostania w stosowanym schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII było największe na początku terapii i malało w miarę zwiększania się czasu ekspozycji na Recombinate. W badaniu Bray 1994 prawdopodobieństwo pozostania bez inhibitora wynosiło 88,4% po 8 dniach, 73,5% po 10 dniach, ale już tylko 61,6% po 25 dniach ekspozycji. Podobną zależność obserwowano w pracy Rothschild 1998, gdzie po 10 dniach ekspozycji prawdopodobieństwo pozostania w stosowanym schemacie leczenia bez wytworzenia inhibitora wynosiło 92%, po 25 dniach 78%, natomiast po 50 dniach już tylko 74%.

Tabela 52.
Liczba pacjentów z inhibitorami w trakcie stosowania Recombinate w podziale ze względu na czas wystąpienia inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | FU | % pacjentów (n/N) |
|--|-----------|--------------------|----|----------|-------------------|
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po \leq 10 dniach ekspozycji na Recombinate | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 17 | 7,3 roku | 76,47% (13/17) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | FU | % pacjentów (n/N) |
|---|-----------|-------------------------|----|----------|-------------------|
| Negrifer 2001 | bd | Leczenie okołozabiegowe | 1 | bd | 100% (1/1) |
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po 11–25 dniach ekspozycji na Recombinate | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 17 | 7,3 roku | 17,65% (3/17) |
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po 26–50 dniach ekspozycji na Recombinate | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 17 | 7,3 roku | 5,88% (1/17) |

Tabela 53.
Mediana liczby dni ekspozycji na Recombinate, po których stwierdzono obecność inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Mediana (zakres) |
|-----------------|-----------|--------------------|----------|----|------------------|
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 17 | 9 (3–45) |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 14 | 17 (3–69) |

Tabela 54.
Prawdopodobieństwo pozostania w stosowanym schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII w zależności od czasu

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--|-----------|--------------------|----------|----|-------------------|
| Prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII po 8 dniach ekspozycji | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 71 | 88,4% |
| Prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII po 10 dniach ekspozycji | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 71 | 73,5% |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 50 | 92% |
| Prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII po 25 dniach ekspozycji | | | | | |
| Bray 1994 | PUP | Leczenie dorażne | 7,3 roku | 71 | 61,6% |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 50 | 78% |
| Prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora po 50 dniach ekspozycji | | | | | |
| Rothschild 1998 | PUP | Leczenie dorażne | 32 mies. | 50 | 74% |

Ryzyko rozwoju inhibitora dla porównania Recombinate z innymi koncentratami FVIII

Odnaleziono 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną, w których oceniano ryzyko rozwinięcia inhibitora.

W pracy CANAL, w której okres obserwacji wynosił co najmniej 50 dni ekspozycji (lub do momentu wytworzenia inhibitora), raportowano wyniki dotyczące zależności pomiędzy czasem stosowania poszczególnych preparatów FVIII a ryzykiem rozwinięcia klinicznie istotnego inhibitora (wymagającego zmiany dotychczas stosowanego schematu stosowania rFVIII), jak również inhibitora w wysokim mianie. Przedstawiono zarówno wyniki analizy bez dostosowania, jak również z dostosowaniem do potencjalnych czynników zakłócających (wyjściowy poziom czynnika VIII w osoczu, przynależność etniczna, rodzaj mutacji genu dla czynnika VIII, wiek w momencie pierwszej ekspozycji na egzogenny czynnik VIII, czas pomiędzy poszczególnymi ekspozycjami, dawka egzogennego czynnika VIII, obecność lub brak regularnej profilaktyki). W analizie z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Kogenate a Recombinate w odniesieniu do ryzyka rozwinięcia klinicznie istotnego inhibitora (RR = 1,0; [0,5; 2,1]), jak również inhibitora o wysokim mianie (RR = 1,2; [0,5; 2,7]). Analogiczne rezultaty uzyskano również dla porównania rFVIII z pdFVIII w odniesieniu do ryzyka rozwinięcia klinicznie istotnego inhibitora (RR = 0,7; [0,4; 1,1]), jak i inhibitora o wysokim mianie (RR = 0,8; [0,4; 1,3]).

W pracy Kempton 2006 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka rozwinięcia inhibitora dla porównania Recombinate z Kogenate (RR = 0,8; [0,1; 7,0]), Recombinate z Helixate (RR = 0,8; [0,1; 6,9]), jak również Recombinate z Monoclate (RR = 1,6; [0,2; 14,0]).

Tabela 55.
Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla porównania Recombinate z innymi koncentratami FVIII

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | RR [95%CI] | p |
|--|-----------|--|--|-----------------|------|
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora FVIII dla porównania Recombinate vs Kogenate | | | | | |
| CANAL (Gouw 2007) | PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa | ≥50 ED lub do rozwoju inhibitora | 1,0 [0,5; 2,1] | 0,99 |
| Kempton 2006 | PTP | Profilaktyka | 3,9 roku ^a | 0,8 [0,1; 7,0] | 0,8 |
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora FVIII dla porównania Recombinate vs Helixate | | | | | |
| Kempton 2006 | PTP | Profilaktyka | 3,9 roku ^a | 0,8 [0,1; 6,9] | 0,8 |
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora FVIII dla porównania Recombinate vs Monoclate | | | | | |
| Kempton 2006 | PTP | Profilaktyka | 3,9 roku ^a | 1,6 [0,2; 14,0] | 0,7 |
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla FVIII ≥ 5 BU w jakimkolwiek momencie badania dla porównania Recombinate vs Kogenate | | | | | |
| CANAL (Gouw 2007) | PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa | ≥50ED lub do rozwoju inhibitora | 1,2 [0,5; 2,7] | 0,70 |

a) średnia

9.5.5. Zgony

W badaniu White 1997 nie stwierdzono zgonu w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,5 roku, w pozostałych badaniach nie podano informacji o zgonach.

9.5.6. Inne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące liczby poszczególnych działań niepożądanych występujących w trakcie terapii Recombinate. W pierwszej kolejności raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów z danym zdarzeniem, w przypadku braku takich danych ekstrahowano informacje o liczbie poszczególnych zdarzeń.

Tabela 56.
Działania niepożądane potencjalnie związane z przyjmowaniem Recombinate

| Działania niepożądane | Badanie | FU | n/N (%) | e/N |
|--|---------------|-----------|--------------|-------|
| Ból głowy | Fukutake 2005 | 24 mies. | 2/129 (1,6%) | ND |
| Lekkie zaczerwienie w połączeniu z nudnościami | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Infekcja rany pooperacyjnej | Negrier 2001 | bd | 1/15 (6,7%) | ND |
| Infekcje w miejscu wkłucia | Rocino 2006 | 6 mies. | 1/26 (3,8%) | ND |
| Kichanie | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Krwawienie z nosa | White 1997 | 3,7 roku | bd | 11/69 |
| Krwak w miejscu wkłucia | Rocino 2006 | 6 mies. | 1/26 (3,8%) | ND |
| Nieżyt nosa | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Powiększenie węzłów karkowych | Brackman 1993 | 2 lata | 1/7 (14,3%) | ND |
| Nudności | White 1997 | 3,7 roku | bd | 2/69 |
| Pokrzywka | Fukutake 2005 | 24 mies. | 1/129 (0,8%) | ND |
| Przetrwałe graniczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podobojczykowych | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Wysypka rumieniowa | Bray 1994 | >7,3 roku | bd | 2/71 |
| Wytworzenie przeciwciał IgM | Fukutake 2005 | 24 mies. | 1/129 (0,8%) | ND |
| Wytworzenie przeciwciał przeciwko surowiczej albuminie wołowej | Yoshioka 2004 | >2 lat | 1/22 (4,5%) | ND |
| Zawroty głowy | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Zmęczenie | White 1997 | 3,7 roku | 1/69 (1,4%) | ND |
| Ból w kolanie po podaniu leku | Zhang 2011 | 6 mies. | 1/76 (1,3%) | ND |

9.6. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Profilaktyka długoterminowa

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej oraz częstości krwawień raportowanych w trakcie długoterminowej profilaktyki z zastosowaniem Recombinate. Wyniki odnalezionych badań wykazały natomiast, że w dwuletnim okresie obserwacji, w grupie 7 chorych stosujących profilaktykę preparatem Recombinate, odnotowano 161 krwawień ogółem (Tabela 57). Krwawienia raportowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Jednocześnie dane z innego badania wskazują, że w okresie profilaktyki z wykorzystaniem Recombinate nie odnotowano krwawień dostawowych. Łączna liczba jednostek Recombinate zastosowanych w 2-letnim okresie profilaktyki długoterminowej u 7 pacjentów wynosiła 1,662 mln, a w innym badaniu zużyto 25 mln jednostek łącznie u 69 pacjentów w całym okresie obserwacji równym 3,7 roku.

Tabela 57.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce długoterminowej

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik | N |
|---------------------------------|-------------|------------|----|
| Liczba krwawień | ogółem | 161 | 7 |
| | dostawowych | 0 | 2 |
| Liczba pacjentów z krwawieniami | % pacjentów | 100% | 7 |
| Liczba jednostek preparatu | IU ogółem | 24 740 000 | 69 |
| | | 1 662 000 | 7 |
| GRADE | niski | | |

Profilaktyka okołozabiegowa

Profilaktyka okołozabiegowa preparatem Recombinate została oceniona jako doskonała w 97% przypadków, a doskonała lub dobra w trakcie 98%. W jednym badaniu raportującym dane na temat utraty krwi we wszystkich przypadkach (24 procedury inwazyjne) była ona niewielka i zgodna z oczekiwaniami (odpowiadająca rozległości zabiegu). W ramach profilaktyki okołozabiegowej w trakcie 24 zabiegów wykonano 252 infuzje podczas 22 procedur, natomiast 2 zabiegi przeprowadzono w osłonie wlewu dożylnego. Łącznie podczas 24 procedur zastosowano odpowiednio 720 805 jednostek preparatu. Z kolei w innym badaniu podczas 4 procedur zużyto 68 000 IU.

Tabela 58.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | Liczba zdarzeń | |
|--|-----------------|--------------------------------------|------------------|------|
| Krwawienie pozabiegowe | ogółem | % zdarzeń | 2,9% | 34 |
| Utrata krwi podczas zabiegu | ABL±EBL | % zdarzeń | 100% | 24 |
| Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa | doskonała | % zdarzeń | 97% | 34 |
| | doskonała/dobra | | 98% | 49 |
| Dawka preparatu | liczba infuzji | liczba infuzji / liczba procedur/rok | 252 | 22 |
| | ilość jednostek | IU | 68 000 – 720 805 | 4–24 |
| GRADE | niski | | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Leczenie doraźne

W trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji raportowano 638 epizodów krwotocznych, które wystąpiły łącznie u 76 pacjentów. W dłuższym okresie obserwacji wśród 75 chorych odnotowano prawie 3,6 tys. krwawień ogółem. Terapia około 96% krwawień wymagała podania nie więcej niż 2 infuzji preparatu Recombinate. Najczęściej obserwowano krwawienia do stawów (70,5%). Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemostatyczną doskonałą lub dobrą w opinii badacza wynosił 91,3%, zaś w opinii pacjenta 91,7%. Mniej niż 1% pacjentów oceniło stosowanie Recombinate w leczeniu doraźnym jako nieskuteczne. Łącznie w 2 badaniach w trakcie terapii 4230 krwawień podano 9319 infuzji.

Tabela 59.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w leczeniu doraźnym

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | Liczba zdarzeń | |
|---|--------------------------|-----------------------------------|----------------|------|
| Liczba krwawień | ogółem | liczba zdarzeń / liczba pacjentów | 3592/75 | 3592 |
| | wymagających 1–2 infuzji | % zdarzeń | 638/76 | 638 |
| | | | 96% | 1448 |
| Krwawienia z uwzględnieniem lokalizacji | do stawów | % zdarzeń | 70,51% | 638 |
| | do mięśni | | 15,38% | 638 |
| | do tkanek miękkich | | 6,42% | 638 |
| | do jam ciała | | 7,69% | 639 |

| | | | | |
|---|-------------------|---|-------|------|
| Odpowiedź hemostatyczna w ocenie badacza | doskonała | % zdarzeń | 40,7% | 9677 |
| | dobra | | 50,6% | 9667 |
| | doskonała/dobra | | 91,3% | 9667 |
| Odpowiedź hemostatyczna w ocenie pacjenta | doskonała | % zdarzeń | 36,2% | 3481 |
| | dobra | | 55,5% | 3481 |
| | doskonała/dobra | | 91,7% | 3481 |
| | dostateczna | | 7,2% | 3481 |
| | nieskuteczny | | 0,89% | 3481 |
| | pogorszenie stanu | | 0,09% | 3481 |
| Dawka preparatu | liczba infuzji | liczba infuzji / liczba krwawień ogółem | 9319 | 4230 |
| GRADE | | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Zastosowanie Recombinate w ITI zostało ocenione jako w pełni skuteczne u 18 z 21 pacjentów (85,7%), częściowo skuteczne u 2 z 21 pacjentów (9,5%), natomiast brak skuteczności ITI stwierdzono tylko w 1 przypadku. Mediana czasu do uzyskania tolerancji immunologicznej wyniosła 6 miesięcy. Maksymalny poziom inhibitora nie przekraczał 10 BU u 73% chorych.

Tabela 60.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w ITI

| | Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | N |
|--|--------------------------------|--------------------|--------|----|
| Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | ≤ 10 BU/ml | % pacjentów | 73,1% | 26 |
| | > 10 BU/ml | | 26,9% | 26 |
| Końcowy poziom inhibitora | <0,6 BU/ml | % pacjentów | 37,5% | 8 |
| Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji | | mediana [miesiące] | 6,0 | 16 |
| Ocena skuteczności ITI | zakończone pełnym sukcesem | % pacjentów | 85,7% | 21 |
| | zakończone częściowym sukcesem | | 9,5% | 21 |
| | zakończone niepowodzeniem | | 4,8% | 21 |
| GRADE | | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Profil bezpieczeństwa

Wydaje się, że preparat Recombinate charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane występowały u 3,1% do 22,7% pacjentów (średnio u 6,8%). W łącznej populacji, obejmującej 196 chorych, odnotowano 12 zdarzeń niepożądanych. W jednym badaniu nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród 69 pacjentów obserwowanych przez 3,7 roku, natomiast w drugim badaniu odnotowano 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych, przypadających na 69,2 mln IU preparatu Rekombinate. Wyniki z innego badania wskazują, że nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych powiązanych z leczeniem. Inhibitor wystąpił u 10,3% pacjentów. Tylko w 1 pracy przedstawiono wyniki dotyczące zgonów, nie stwierdzono żadnego zgonu w trakcie terapii Recombinate w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,5 roku.

Tabela 61.
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Recombinate

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | N |
|---|--|-----------------------|-----|
| Działania niepożądane ogółem | % pacjentów | 6,8% | 265 |
| | liczba zdarzeń | 12 (6,25/pacjenta) | 192 |
| Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem | % pacjentów | 15,5% | 220 |
| | liczba zdarzeń | 34 (15,5/pacjenta) | 220 |
| Ciężkie działania niepożądane | % pacjentów | 0% | 69 |
| | liczba zdarzeń przypadająca na 69,2 mln IU | 9 | bd |
| Ciężkie działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem | % pacjentów | 0% | 75 |
| Inhibitory | % pacjentów | 10,3% | 417 |
| Zgony | % pacjentów | 0% | 69 |
| GRADE | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

10. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA KOGENATE BAYER

10.1. Profilaktyka długoterminowa

10.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o efektywności hemostatycznej Kogenate Bayer w trakcie profilaktyki długoterminowej.

10.1.1. Częstość krwawień

Wyniki dotyczące częstości krwawień raportowano w sześciu nierandomizowanych próbach klinicznych bez grupy kontrolnej (Abshire 2000, Collins 2010, Musso 2008, POTTER, Young 2009 oraz Delumeau 2008).

W trakcie długoterminowej profilaktyki z zastosowaniem Kogenate Bayer mediana/średnia częstości krwawień ogółem wynosiła od 0,8 do 4,8 epizodu pacjenta/rok. W badaniu Abshire 2000 raportowano tygodniową częstość krwawień, która wynosiła średnio 0,16 epizodu. Analiza uwzględniająca etiologię zdarzeń wykazała, że roczna częstość krwawień dostawowych wahała się od 1,7 do 3,1 epizodu na pacjenta, krwawień spontanicznych 2,2 epizodu na pacjenta, natomiast krwawień związanych z urazami 2,6 epizodu na pacjenta.

W badaniu Collins 2010 mediana krwawień ogółem oraz z uwzględnieniem ich etiologii czy lokalizacji wynosiła 0 (0–3) dla całego 7-miesięcznego okresu obserwacji. W badaniu Delmeau 2008 raportowano natomiast krwawienia określone jako inne, których roczna częstość wynosiła 1,9 (4,3) epizodu/pacjenta.

Tabela 62.
Częstość krwawień u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Częstość krwawień |
|--------------------------------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------|--|
| Krwawienia ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 38 | 0,16/pacjent/tydz. |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 0 (0–3) ^a /7 mies./pacjent |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 68 ^c | 4,8 (5,0) ^b /pacjent/rok |
| POTTER | bd | Profilaktyka wtórna | 3 lata | 14 ^d | 2,3 (0,3–10) ^f /pacjent/rok |
| | | | | 13 ^e | 2,7 (0–5,2) ^f /pacjent/rok |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka | 11 (3) ^a mies. | 9 | 0,8 (1,5) ^b /pacjent/rok |
| Krwawienia dostawowe | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 0 (0–3) ^a /7 mies./pacjenta |
| Delumeau 2008 | PTP, PUP, MTP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^f | 111 | 3,1 (8,4) ^b /pacjent/rok |
| POTTER | bd | Profilaktyka wtórna | 3 lata | 14 ^d | 1,7 (0,3–8,6) ^f /rok |
| | | | | 13 ^e | 2,5 (0–4,5) ^f /rok |
| Krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 0 (0–1) ^a /7 mies. /pacjenta |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 68 ^c | 2,2 (3,6) ^b /pacjent/rok |
| Krwawienia pourazowe | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 0 (0) ^a /7 mies./pacjenta |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 68 ^c | 2,6 (3,6) ^b /pacjent/rok |
| Krwawienia inne | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^f | 111 | 1,9 (4,3) ^b /pacjent/rok |

a) mediana (rozstęp kwartylny); b) średnia (SD); c) pacjenci z okresem obserwacji ≥ 350 dni; d) pacjenci w wieku 12–25 lat; e) pacjenci w wieku 26–55; f) mediana (zakres).

10.1.2. Liczba krwawień

Dane dotyczące liczby krwawień ogółem oraz z podziałem na etiologię i lokalizację raportowano w 3 nierandomizowanych próbach klinicznych bez grupy kontrolnej (Collins 2010, Musso 2008, Stage II).

W badaniu Stage II w ciągu 4 tygodni u 5 pacjentów odnotowano 4 epizody krwawień. W pracy Collins 2010 w 7-miesięcznym okresie obserwacji na 19 leczonych raportowano 40 epizodów krwotocznych, z kolei w badaniu Musso 2008 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 23,5 miesiąca wśród 68 chorych stwierdzono 656 krwawień (Tabela 63).

Tabela 63.
Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba krwawień |
|------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 40 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 68 ^b | 656 |
| Stage II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 4 |

a) średnia (SD); b) pacjenci z okresem obserwacji ≥ 350 dni.

Dodatkowo w badaniu Musso 2008 raportowano liczbę krwawień z podziałem na etiologię, a w dwóch innych pracach (Collins 2010, Stage II) przedstawiono dane z zakresu liczby krwawień z uwagi na ich lokalizację. Spośród wszystkich raportowanych epizodów krwawienia spontaniczne stanowiły 45%, natomiast pozostałe epizody były związane z urazem (Tabela 64). Krwawienia dostawowe stanowiły ok. 70% wszystkich epizodów krwotocznych obserwowanych w trakcie profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem Kogenate Bayer (Tabela 65).

Tabela 64.
Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---------------------------------------|-------------|--------------------|-----------------------------|-----------------|--|
| Liczba krwawień spontanicznych | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 68 ^b | 294/656 (45%) |
| Liczba krwawień pourazowych | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 68 ^b | 362/656 (55%) |

a) średnia (SD); b) pacjenci z okresem obserwacji ≥ 350 dni.

Tabela 65.
Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|------------------------------------|-----------|---------------------|---------|----|--|
| Liczba krwawień dostawowych | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 6 mies. | 19 | 28/40 (70%) |
| Stage II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 3/4 (75%) |

10.1.3. Liczba pacjentów z krwawieniami

Wyniki dotyczące liczby pacjentów z krwawieniami w trakcie profilaktyki długoterminowej przedstawiono w dwóch badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (Stage II, Musso 2008).

Wyniki badania Stage II wskazują, że w ciągu 4 tygodni stosowania profilaktyki za pomocą Kogenate Bayer u 2 z 5 pacjentów wystąpiły krwawienia. W badaniu Musso 2008, w okresie wynoszącym średnio 23,5 miesiąca, na 70 leczonych pacjentów, wystąpienie epizodu krwotocznego raportowano u 64 z nich (91,4%).

Tabela 66.
Liczba pacjentów stosujących profilaktykę Kogenate Bayer, u których wystąpiły krwawienia

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | n/N (%) |
|---|-------------|--------------------|-----------------------------|----|---------------|
| Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem | | | | | |
| Stage II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 2/5 (40,0%) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 64/70 (91,4%) |

a) średnia (SD).

10.1.4. Dawka preparatu Kogenate Bayer

Dane dotyczące wielkości dawki preparatu Kogenate Bayer przedstawiono w siedmiu nierandomizowanych próbach klinicznych bez grupy kontrolnej (Abshire 200, Collins 2010, Musso 2008, Young 2009, Kreuz 2005, Delumeau 2006 oraz Stage I i II).

Średnia dawka preparatu Kogenate Bayer przypadająca na 1 infuzję w profilaktyce wynosiła od 23,3 IU/kg do 47,3 IU/kg, natomiast dawka tygodniowa raportowana w badaniu Collins 2010 w trakcie regularnej profilaktyki wynosiła średnio 87,3 IU/kg preparatu (Tabela 67).

Łączna liczba infuzji preparatu w trakcie 4-tygodniowej profilaktyki wynosiła 66, w dłuższych okresach wahała się w granicach od 1 650 do 21 340 infuzji i była związana z liczebnością próby oraz okresem stosowania profilaktyki.

W badaniu Musso 2008 średnie zużycie preparatu wynosiło 4 400 IU w przeliczeniu na kg m.c, natomiast w innym badaniu (Delueau 2008) średnie zużycie na pacjenta oszacowano na 2 898 IU/kg. Z kolei w badaniu Collins 2010 podano, że w 7-miesięcznym okresie obserwacji łączna dawka na pacjenta wynosiła średnio 211 9333 IU (Tabela 67).

W badaniu Musso 2008 przedstawiono informacje na temat liczby infuzji ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyny podania. Spośród ogólnej liczby 21 340 infuzji, zdecydowana większość dotyczyła zastosowania profilaktycznego (19 732 infuzje). Pozostałe przypadki podania preparatu Kogenate obejmowały leczenie doraźne krwawień spontanicznych i pourazowych oraz profilaktykę okołozabiegową (Tabela 68).

Tabela 67.
Dawki preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Wynik |
|--|---------------|--------------------------|---|-----|---|
| Średnia wielkość dawki na infuzję [IU/kg] | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka | 18–24 mies. | 38 | 23,3 (5,0) |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 87,3 (16,5) ^a |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 70 | 29,5 (14,5) |
| Kreuz 2005 | PUP/MTP | Profilaktyka | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 47,3 |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka | 11 (3) ^b mies. | 9 | 23,6 (7,9) |
| Liczba infuzji ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka | 18–24 mies. | 71 | 6789 ^d |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 1650 |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^c | 111 | 148,9 (49,3) ^{ba} |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 70 | 21 340 ^f |
| Stage I i II (Shirahata) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 66 ^f |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka ciągła | 11 (3) ^b mies. | 9 | 3061 ^d |
| Liczba zastosowanych jednostek preparatu ogółem | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 211 933 (54 725) ^b IU/pacjent |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^c | 111 | 2898 (1644) ^b IU/kg/pacjent/rok |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | bd | 4 400 ^g IU/kg/rok |

a) dawka w przeliczeniu na pacjenta/tydzień; b) średnia (SD); c) mediana (zakres); d) obliczenia własne; e) liczba infuzji/pacjent/rok; f) liczba infuzji ogółem; g) mediana (wartość dotyczy pacjentów z grupy stosującej profilaktykę, niezależnie od przyczyny podania FVIII; uwzględniono tylko pacjentów, dla których były kompletne dane)

Tabela 68.
Liczba zastosowanych infuzji preparatu Kogenate Bayer z uwzględnieniem przyczyny podania u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba infuzji z uwzględnieniem przyczyny krwawienia |
|--|-------------|--------------------|-----------------------------|----|--|
| Profilaktyka | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 19 732 |
| Krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 563 |
| Krwawienia związane z urazami | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 705 |
| Profilaktyka okołozabiegowa | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 181 |
| Inne lub utracono dane odnośnie przyczyny podania | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^a mies. | 70 | 159 |

a) średnia (SD).

10.2. Profilaktyka okołozabiegowa

10.2.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące oceny skuteczności preparatu Kogenate Bayer u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w pięciu nierandomizowanych badaniach klinicznych.

We wszystkich pracach skuteczność profilaktyki okołozabiegowej oceniono jako dobrą lub doskonałą podczas 95–100% zabiegów. W pracy Martinowitz 2009 w okresie okołoperacyjnym doskonałą ocenę przyznano w 13 przypadkach (89%), natomiast dobrą w pozostałych 2 przypadkach (11%). W okresie pooperacyjnym doskonałą ocenę uzyskali wszyscy chorzy (Tabela 69).

Tabela 69.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej, dokonywana przez lekarza wykonującego zabieg

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Odsetek zdarzeń (I. interwencji z daną oceną / I. interwencji ogółem) |
|--|-----------|-----------------------------|----------|----|---|
| Skuteczność hemostatyczna doskonała | | | | | |
| Abshire 2000 (Cześć II/III/III E) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 73% (16/22) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Odsetek zdarzeń (I: interwencji z daną oceną / I: interwencji ogółem) |
|--|---------------|-----------------------------|-----------------------------|----|---|
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 7 | 100 (7/7) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 88,7% ^b (13/15) |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 95% (69/73) |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 23 (4,5) ^a mies. | 37 | 60,9% (28/46) |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 100% (7/7) |
| Skuteczność hemostatyczna dobra | | | | | |
| Abshire 2000 (Cześć II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 27% (6/22) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 13,3 ^b (2/15) |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 23 (4,5) ^a mies. | 37 | 34,8% (16/46) |
| Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra | | | | | |
| Abshire 2000 (Cześć II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 100 (22/22) |
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 7 | 100% (7/7) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 100% ^b (15/15) |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 95% (69/73) |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 23 (4,5) ^a mies. | 37 | 95,7% (44/46) |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 100% (7/7) |

a) średnia (SD); b) przedstawiono wyniki dla skuteczności hemostatycznej w trakcie zabiegu, natomiast skuteczność hemostatyczna w trakcie całego badania we wszystkich przypadkach była doskonała.

10.2.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Dane z zakresu utraty krwi w trakcie zabiegu pochodzą z sześciu badań klinicznych.

Zaobserwowano znaczne różnice pomiędzy badaniami odnośnie średniej utraty krwi, co najpewniej wynikało z różnego charakteru zabiegów. Najwyższą średnią utratę krwi w czasie zabiegów obserwowano w badaniu Takedani 2010 (1120,4 ml), natomiast najniższą w badaniu Martinowitz 2009

(88 ml). Z kolei w badaniu Abshire 2000 utrata krwi wahała się od 0 do 250 ml (Tabela 70). W trzech innych pracach (Giangrande 2002, Kreuz 2005, Scharrer 2002) podano jedynie informację, iż utrata krwi była minimalna.

Tabela 70.
Utrata krwi podczas zabiegów u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Utrata krwi [ml] |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|------------------|----|-----------------------------|
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIc) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 0–250 ^a |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 88 (0-350) ^b |
| Takedani 2010 | PTP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 7 dni | bd | 1120,4 (470,2) ^c |

a) zakres; b) średnia (zakres); c) średnia (SD).

10.2.3. Liczba krwawień

Dane dotyczące liczby krwawień raportowano w jednym badaniu (Miesbach 2010), w którym na 73 przeprowadzone zabiegi odnotowano 4 epizody krwotoczne (Tabela 71).

Tabela 71.
Liczba krwawień pozabiegowych u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń ogółem / liczba zabiegów ogółem |
|---------------|-----------|-----------------------------|----|----|--|
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 4/73 |

10.2.4. Dawka preparatu Kogenate Bayer

Dane dotyczące dawkowania preparatu Kogenate Bayer w ramach profilaktyki okołozabiegowej pochodzą z 10 badań klinicznych, przy czym raportowane były w bardzo zróżnicowany sposób, co utrudnia wyciąganie jednoznacznych wniosków (Tabela 72).

Na podstawie wyników 3 badań (Abshire 2000, Mulcahy 2005, Scharrer 2002) ustalono, że średnia/mediana dawki dobowej preparatu wahała się od 72 do 93 IU/kg/dobę, natomiast średnia dawka na zabieg, którą podano tylko w jednym badaniu (Martinowitz 2009), wynosiła 426 IU/kg.

W badaniu Kreuz 2005 zużycie Kogenate Bayer wynosiło od 75 do 1682 IU/kg/zabieg, natomiast w badaniu Scharrer 2002 od 2 776 do 2 271 IU/zabieg. Z kolei w badaniu Martinowitz 2009 średnie zużycie przypadające na jeden zabieg wynosiło 25 808 IU.

Tabela 72.
Dawka preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|---|---------------|-----------------------------|---|----|-----------------|--|
| Średnia dawka/dobę | | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 13 | 19 | 74,52 ^{ab} IU/kg/dobę (10,9–170,7) ^c |
| Mulcahy 2005 | bd | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 4 | 4 | 72,25 ^{ab} IU/kg/dobę (45–78) ^c |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 7 | 93 IU/kg/dobę (51–235) ^d |
| Średnia dawka/infuzję | | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 23 (4,5) ^b mies. | 37 | 46 | 52,2 (28,6) ^a IU/kg/pacjent |
| Średnia dawka/zabieg | | | | | | |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 15 | 426 (161) ^{ef} IU/kg |
| Liczba infuzji ogółem | | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 22 | 614 |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 23 (4,5) ^b mies. | 37 | 46 | 487 ^d |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 7 | 12 (6–44) ^d |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka ciągła | 11 (3) ^a mies. | 70 | bd | 23 ^a |
| Liczba infuzji/pacjenta | | | | | | |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 7 | 12 (6–44) ^d |
| Łączne zużycie preparatu [U] | | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 15 | 22 | 1 806 631 U (1 785–220 179) ^c |
| Mulcahy 2005 | bd | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 4 | 4 | 56 553 U |
| Łączne zużycie preparatu [IU/kg] | | | | | | |
| Takedani 2010 | PTP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 7 dni | bd | 7 | 395,1 (65,0) ^a IU/kg |
| Zużycie preparatu/zabieg | | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 2,2 (0,7) ^a roku 0,3 (0,2–3,1) ^d | 22 | 27 | 75–1682 ^c IU/kg/zabieg |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------|-----|-----------------|--|
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 15 | 25 808 (6321) ^e IU/zabieg |
| Scharrer 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 7 | 8 519 ^d IU/zabieg (2 776–2 271) |
| Roczne zużycie preparatu/pacjenta | | | | | | |
| | PTP, MTP, PUP | | | 631 | bd | 24 (136) ^e IU/kg/pacjent/rok |
| Delumeau 2008 | PTP, PUP, MTP stosujący profilaktykę standardową | Profilaktyka okołozabiegowa | 401 dni (16-893) ^d | 111 | bd | 21 (134) ^e IU/kg/pacjent/rok |
| Zużycie preparatu w trakcie zabiegów ortopedycznych | | | | | | |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 35 | 506–1 257 ^c IU/kg |
| Zużycie preparatu w trakcie zabiegów brzusznych | | | | | | |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 12 | 340–1 159 ^c IU/kg |

a) obliczenia własne; b) średnia średnich dawek dobowych; c) zakres; d) mediana (zakres); e) średnia (SD); f) dawkowanie w ciągłej infuzji przez średnio 9,2 dnia; g) z uwzględnieniem pacjentów stosujących profilaktykę długookresową.

10.3. Leczenie dorażne

10.3.1. Skuteczność hemostatyczna Kogenate Bayer

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer przedstawiono w 5 badaniach, przy czym tylko w dwóch opisano skale wykorzystane do oceny (Shi 2007, Stage III). W badaniach Shi 2007 oraz Stage III ocena dokonywana była przez lekarza, w pozostałych nie podano informacji na ten temat.

W badaniu Shi 2007 uwzględniono liczbę infuzji niezbędną do ustąpienia krwawienia, bólu, ogólnych objawów związanych z krwawieniem przy uwzględnieniu wzrostu poziomu FVIII mierzonego po 10 min i po 60 min od infuzji. Z kolei w badaniu Stage III skuteczność hemostatyczną oceniano w oparciu o liczbę dni konieczną do osiągnięcia hemostazy.

Wyniki 4 badań wskazują, że preparat Kogenate Bayer w ramach leczenia doraźnego pozwalał uzyskać ocenę doskonałą lub dobrą u zdecydowanej większości pacjentów (od 88% do 98%). Łącznie w 4 badaniach leczeniu poddano 2337 epizodów krwawień, spośród których skuteczność hemostatyczną doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 2168 zdarzeń, co stanowi niespełna 93%.

Dane na temat braku skuteczności raportowano tylko w badaniu Stage III, w którym zaledwie 2 (0,26%) spośród 764 interwencji oceniono jako nieskuteczne (Tabela 73).

Tabela 73.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym w ocenie badacza

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Odsetek zdarzeń (l. zdarzeń z daną oceną/ liczba zdarzeń ogółem) |
|--|------------------|-------------------------------|--|-----|--|
| Odpowiedź na leczenie doskonała | | | | | |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | 88,9% (679/764) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 81,6% ^b (49/60) |
| Odpowiedź na leczenie dobra | | | | | |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | 9,2% (70/764) |
| Odpowiedź na leczenie „poprawa” | | | | | |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 18,4% ^b (11/60) |
| Odpowiedź na leczenie umiarkowana | | | | | |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | 1,7% (13/764) |
| Brak odpowiedzi na leczenie | | | | | |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | 0,26% (2/764) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 0% ^b (0/60) |
| Odpowiedź na leczenie doskonała/dobra | | | | | |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Leczenie doraźne | ≥ 2 lata | 31 | 88% ^c (348/395) |
| Kreuz 2005 | PUP / MTP | Leczenie doraźne ^f | 2,2 (0,7) ^d roku 0,3 (0,2–3,1) ^e | 61 | 90,9% (1071/1178) |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^d mies. | 220 | 98,6% ^f (217/220) |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | 98% (749/764) |

a) dane dotyczą populacji stosującej profilaktykę oraz leczenie doraźne; b) dotyczy poważnych krwawień; c) oceniane przez lekarza lub opiekuna; d) średnia (SD); e) mediana (zakres); f) % pacjentów, którzy uzyskali ocenę doskonałą lub dobrą

10.3.2. Częstość krwawień

Dane dotyczące częstości krwawień raportowano w 4 badaniach klinicznych.

Wyniki poszczególnych badań raportowano w bardzo zróżnicowany sposób, co utrudnia wyciąganie jednoznacznych wniosków. W największym liczebnie badaniu roczna częstość krwawień wyniosła średnio 11,1 epizodu na pacjenta, natomiast w badaniu POTTER medianę częstości krwawień oszacowano na ponad 17 epizodów/rok. Z kolei w badaniu Collins 2010 mediana częstości krwawień w okresie 6 miesięcy wyniosła 20,5 epizodu na pacjenta (Tabela 74).

W jednym badaniu dostępne były dane dotyczące częstości krwawień z uwzględnieniem ich etiologii (Collins 2010), które wskazują, że w 6-miesięcznym okresie obserwacji mediana liczby krwawień spontanicznych była znacznie wyższa niż krwawień pourazowych (13,5 vs 2,3).

Analizę uwzględniającą lokalizację krwawień przeprowadzono na podstawie dwóch badań (Collins 2010, POTTER). W badaniu Collins 2010 mediana liczby krwawień dostawowych odnotowanych w ciągu 6 miesięcy wynosiła 15, natomiast w badaniu POTTER mediana rocznej liczby krwawień dostawowych wynosiła 17,5 w grupie wiekowej od 12. do 25. roku życia oraz 10,7 w starszej grupie wiekowej, tj. 26–55 lat (Tabela 74).

Tabela 74.
Częstość krwawień u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym z uwzględnieniem etiologii krwawienia

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Częstość krwawień |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|------------------|-----|--|
| Krwawienia ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIe) | PTP | Leczenie doraźne | 17 mies. | 27 | 0,65/pacjent/tydz. |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 20 | 20,5 (14–37) ^a /pacjent/6 mies. |
| POTTER | bd | Leczenie doraźne | 3 lata | 11d | 17,5 (6,7–53) ^b /pacjent/rok |
| | | | | 14e | 17,7 (8–41) ^b /pacjent/rok |
| Young 2009 | PTP | Leczenie doraźne | 12 mies. | 61 | 11,1 (14,2) ^c /pacjent/rok |
| Krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 20 | 13,5 (7–29) ^a /pacjent/6 mies. |
| Krwawienia pourazowe | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 20 | 2,5 (0–9) ^a /pacjent/6 mies. |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Częstość krwawień |
|-----------------------------|-----------|--------------------|------------------|-----------------|--|
| Krwawienia dostawowe | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 20 | 15,0 (11–26) ^a /pacjent/6 mies. |
| POTTER | bd | Leczenie dorażne | 3 lata | 11 ^d | 17,5 (2,7–41) ^b /rok |
| | | | | 14 ^e | 10,7 (4–36) ^b /rok |

a) mediana (rozstęp kwartylny); b) mediana (zakres); c) średnia (SD); d) pacjenci w wieku 12–25 lat; e) pacjenci w wieku od 26–55 lat.

10.3.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w czterech nierandomizowanych badaniach (Kreuz 2005, Musso 2008, Shi 2007, Young 2009).

W pracy Kreuz 2005, obejmującej populację 61 dzieci, w okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,2 roku odnotowano 1178 epizodów krwawień. W badaniu Musso 2008, przeprowadzonym na próbie 210 pacjentów (bez ograniczeń wiekowych), w zbliżonym okresie obserwacji (23,5 miesiąca) odnotowano 4238 epizodów. W badaniu Young 2009 w ciągu 12 miesięcy u 70 pacjentów odnotowano 816 epizodów krwawień, natomiast w pracy Shi 2007 u 49 chorych odnotowano 60 ciężkich epizodów krwawień, ale nie podano długości okresu obserwacji (Tabela 75).

Tabela 75.
Liczba krwawień u pacjentów stosujących leczenie dorażne preparatem Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba krwawień |
|------------|---------------|-------------------------------|---|-----|-----------------|
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie dorażne ^a | 2,2 (0,7) ^b roku 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 1178 |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie dorażne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 4283 |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie dorażne ^a | bd | 49 | 60 ^d |
| Young 2009 | PTP | Leczenie dorażne ^a | 11 (3) ^b mies. | 70 | 816 |

a) pacjenci stosowali profilaktykę lub leczenie dorażne; b) średnia (SD); c) mediana (zakres); d) dotyczy poważnych krwawień.

Dodatkowo w 3 badaniach (Musso 2008, Shi 2007, Young 2009) raportowano liczbę krwawień z podziałem na etiologię oraz lokalizację krwawienia (Tabela 77), natomiast w jednym (Kreuz 2005) z uwzględnieniem stopnia ciężkości krwawienia (Tabela 78). Spośród wszystkich raportowanych epizodów krwotocznych, odsetek krwawień spontanicznych wynosił 58–92%, pourazowych natomiast 8%–42%. Krwawienia dostawowe stanowiły ok 62%–70% wszystkich epizodów krwotocznych. Zdecydowana większość krwawień miała charakter łagodny (42%) bądź umiarkowany (47%), natomiast zdecydowanie rzadziej występowały krwawienia poważne (8%) i zagrażające życiu (3%).

Tabela 76.
Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|-----|--|
| Liczba krwawień spontanicznych | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 2487/4283 (58%) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 55/60 (92%) ^c |
| Young 2009 | PTP | Leczenie doraźne ^a | 11 (3) ^b mies. | 70 | 652/816 (80%) |
| Liczba krwawień pourazowych | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 1796/4283 (42%) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 5/60 (8%) ^c |
| Young 2009 | PTP | Leczenie doraźne ^a | 11 (3) ^b mies. | 70 | 164/816 (20%) |

a) dane dotyczą pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową i/lub leczenie doraźne; b) średnia (SD); c) dotyczy poważnych krwawień.

Tabela 77.
Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|--|---------------|-------------------------------|-----------------------------|-----|--|
| Liczba krwawień dostawowych | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 3079/4283 (72%) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 37/60 (62%) ^c |
| Liczba krwawień do innych części ciała włącznie z mięśniami | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 651/4283 (15%) |
| Liczba krwawień domięśniowych | | | | | |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 8/60 (13%) ^c |
| Liczba krwawień podskórnych | | | | | |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 5/60 (8%) ^c |
| Liczba krwawień w obrębie głowy | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 270/4283 (6%) |
| Liczba krwawień organów wewnętrznych | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 47/4283 (1%) |
| Liczba krwawień wewnętrznych | | | | | |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^a | bd | 49 | 5/60 (8%) ^c |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|--|---------------|-------------------------------|-----------------------------|-----|--|
| Liczba krwawień do innych lokalizacji | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie dorażne ^a | 23 (4,5) ^b mies. | 210 | 253/4283 (6%) |

a) dane dotyczą pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową i leczenie dorażne; b) średnia (SD); c) dotyczy poważnych krwawień.

Tabela 78.

Liczba krwawień u pacjentów stosujących leczenie dorażne z uwzględnieniem stopnia ciężkości

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/ liczba zdarzeń ogółem (%) |
|--|-----------|-------------------------------|---|----|---|
| Krwawienia łagodne | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie dorażne ^a | 2,2 (0,7) ^b roku 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 491/1178 (42%) |
| Krwawienia umiarkowane | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie dorażne ^a | 2,2 (0,7) ^b roku 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 557/1178 (47%) |
| Krwawienia poważne | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie dorażne ^a | 2,2 (0,7) ^b roku 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 91/1178 (8%) |
| Krwawienia, dla których nie określono stopnia ciężkości | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie dorażne ^a | 2,2 (0,7) ^b roku 0,3 (0,2–3,1) ^c | 61 | 39/1178 (3%) |

a) u części pacjentów stosowano profilaktykę pierwotną/wtórna; b) średnia (SD); c) mediana (zakres).

10.3.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, przedstawiono w jednym badaniu (Musso 2008), w którym wśród 210 pacjentów obserwowanych średnio przez 23,5 miesiąca krwawienia wystąpiły u 177 z nich, w tym epizody spontaniczne u 138 pacjentów, a pourazowe u 156 osób (Tabela 79).

Tabela 79.

Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer, u których wystąpiły krwawienia

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | n/N (%) |
|--|-------------|--------------------|-----------------------------|-----|------------------------------|
| Liczba bez krwawienia | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^a mies. | 210 | 33/210 ^b (15,7%) |
| Liczba pacjentów z krwawieniami | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^a mies. | 210 | 177/210 ^b (84,3%) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | n/N (%) |
|---|-------------|--------------------|-----------------------------|-----|------------------------------|
| Liczba pacjentów z krwawieniami spontanicznymi | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^a mies. | 210 | 138/210 ^b (65,7%) |
| Liczba pacjentów z krwawieniami pourazowymi | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^a mies. | 210 | 156/210 ^b (74,3%) |

a) średnia (SD); b) dane dotyczą pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową i leczenie dorażne.

10.3.5. Dawka preparatu Kogenate Bayer

Dane dotyczące wielkości dawki preparatu Kogenate Bayer podawanego w leczeniu dorażnym raportowano w jedenastu badaniach klinicznych.

Na podstawie wyników dwóch badań (Shi 2007, Abshire 2000) stwierdzono, że średnia dawka przypadająca na infuzję mieściła się w przedziale od 22,7 do 27,5 IU/kg. W badaniu Kreuz 2005 średnia dawka preparatu na krwawienie wynosiła 51,9 IU/kg. Wyniki badania Musso 2008 wskazują, że średnia dawka preparatu była niezależna od etiologii krwawienia i wynosiła 33,3 IU/kg w przypadku epizodów spontanicznych oraz 33,9 IU/kg dla krwawień pourazowych. W badaniu Mulcahy 2005 średnia dobowa dawka preparatu podawana w trakcie leczenia dorażnego wynosiła 74,6 U/kg i była wyższa niż średnia tygodniowa dawka w badaniu Collins 2010, która wynosiła 31,3 IU/kg (Tabela 80).

Dane odnośnie liczby infuzji preparatu ogółem raportowano w pięciu badaniach. Zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami, które wynikają z liczby przeprowadzonych zabiegów oraz okresu obserwacji (Tabela 80).

Łączne zużycie preparatu Kogenate Bayer raportowano w trzech badaniach (Collins 2010, Mulcahy 2005, Shi 2007), przy czym uzyskane wyniki prezentowane są w różny sposób, co utrudnia ich wspólną analizę i interpretację (Tabela 80).

W badaniu Delumeau 2008 średnie zużycie Kogenate Bayer przypadające na 1 krwawienie dostawowe wynosiło 551 IU/kg i było prawie 2-krotnie większe niż zużycie preparatu na leczenie krwawienia pozastawowego, które wymagało podania 252 IU/kg (Tabela 80).

Tabela 80.
Dawka preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---------------|-------------------------------|---|-----|--|
| Średnia dawka | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 20 | 31,3 IU/kg (18,1)/pacjent/tydz. |
| Mulcahy 2005 | bd | Leczenie doraźne | bd | 3 | 74,6 ^{ab} IU/kg/dzień (60–88) ^c |
| Średnia dawka/infuzję | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/III E) | PTP | Leczenie doraźne | 18–24 mies. | 37 | 27,5 IU/kg (6,7)/pacjent/infuzję |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^d | bd | 49 | 22,72 IU/kg /pacjent/infuzję |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie doraźne | ≥24 tyg. | 20 | <10–40 ^e IU/kg/infuzję |
| Średnia dawka/krwawienie | | | | | |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Leczenie doraźne ^e | 2,2 (0,7) ^f roku 0,3 (0,2–3,1) ^g | 61 | 51,9 ^a IU/kg/ krwawienie |
| Średnia dawka/krwawienie spontaniczne | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne | 23 (4,5) ^f mies. | 212 | 33,3 IU/kg (15,6) |
| Średnia dawka/krwawienie pourazowe | | | | | |
| Musso 2008 | PUP, MTP, PTP | Leczenie doraźne | 23 (4,5) ^f mies. | 212 | 33,9 IU/kg (15,8) |
| Liczba infuzji ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/III E) | PTP | Leczenie doraźne | 18–24 mies. | 71 | >3429 ^a |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne | 6 mies. | 20 | 581 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie doraźne | 23 (4,5) ^f mies. | 212 | 7382 ^h |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie doraźne ^d | bd | 49 | 291 ^{ai} |
| Young 2009 | PTP | Leczenie doraźne ^f | 11 (3) ^f mies. | 70 | 1075 ^a |
| Liczba infuzji/krwawienia spontaniczne ogółem | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie doraźne | 23 (4,5) ^f mies. | 212 | 4048 ^h |
| Liczba infuzji/krwawienia związane z urazem ogółem | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie doraźne | 23 (4,5) ^f mies. | 212 | 3334 ^h |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|--|
| Liczba infuzji/krwawienie | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/III E) | PTP | Leczenie dorażne | 18-24 mies. | 71 | >1,33 ^a |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne | 7 mies. | 20 | 26,1 (13,8) ^k /pacjenta |
| Haertel 2005 (Oldenburg) | PTP/PUP | Profilaktyka i inne | 0,03-107 mies. | 214 | 2 ^l |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^f mies. | 210 | 1,51 (1,78) ^f /pacjent/mies. |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie dorażne | bd | 49 | 4,85 ^{al} |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 1,4 (1,2) |
| Liczba infuzji/krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP/PTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^f mies. | 210 | 0,80 (1,29) ^f /pacjent/rok |
| Liczba infuzji/krwawienia pourazowe | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Leczenie dorażne | 23 (4,5) ^f mies. | 210 | 0,71 (1,11) ^f /pacjent/rok |
| Łączne zużycie preparatu [IU] | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 20 | 70 421 IU (43 057) ^f /pacjenta |
| Mulcahy 2005 | bd | Leczenie dorażne | bd | 5 | 255 806 IU |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie dorażne ^d | bd | 49 | 742 140 IU |
| Zużycie preparatu na krwawienia dostawowe | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, PUP, MTP | Leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^g | 631 ^l | 551 IU/kg (1020) ^f |
| Zużycie preparatu na krwawienia inne niż dostawowe | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, PUP, MTP | Leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^g | 631 _m | 252 IU/kg (1102) ^f |

a) obliczenia własne; b) średnia średnich dawek dobowych; c) zakres; d) pacjenci leczeni w ramach profilaktyki lub leczenia dorażnego; e) u części pacjentów stosowano profilaktykę pierwotną/wtórą; f) średnia (SD); g) mediana (zakres); h) dane dotyczą pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową i leczenie dorażne; i) średnia 5,9/pacjenta; j) pacjenci stosowali profilaktykę długoterminową lub leczenie dorażne; k) na wszystkie krwawienia; l) mediana; m) krwawienia poważne; n) w tym u 111 profilaktyka standardowa.

Tabela 81.
Dawkowanie preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym u pacjentów stosujących wyłącznie profilaktykę długoterminową

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba infuzji na krwawienia |
|--|---------------|--------------------------|-------------------------------|-----|--|
| Liczba infuzji na krwawienia ogółem | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | 2,8 (4,7) ^a /pacjenta |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 70 | 0,75 (0,84) ^a /pacjenta/mies. |
| Liczba infuzji na krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 70 | 0,34 (0,65) ^a /pacjenta/mies. |
| Liczba infuzji na krwawienia związane z urazami | | | | | |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka | 23 (4,5) ^b mies. | 70 | 0,41 (0,59) ^a /pacjenta/mies. |
| Krwawienia dostawowe | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^a | 111 | 189 (384) ^b /pacjent/rok |
| Krwawienia inne | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa | 401 dni (16–893) ^a | 111 | 109 (209) ^b /pacjent/rok |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

10.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

10.4.1. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI

Wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI opisano w dwóch badaniach. W badaniu Giangrande 2002 ITI wykonano u jednego pacjenta poziom inhibitora po zakończeniu leczenia ITI był niższy niż <0,6 BU. W badaniu Musso 2008 natomiast ITI zastosowano u 3 pacjentów, a zakres poziomu inhibitora po zakończeniu terapii wahał się od 0 do 250 BU (Tabela 82).

Tabela 82.
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Wynik [BU] |
|-----------------|-------------|--------------------|-----------------------------|---|--------------------|
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | ITI | ≥2 lata | 1 | <0,6 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | ITI | 23 (4,5) ^a mies. | 3 | 0–250 ^b |

a) średnia (SD); b) u 1 pacjenta wynik oznaczenia inhibitora po zakończeniu ITI był negatywny, u 2. ITI wynosił 3,0 BU, natomiast u 3. pacjenta wynik osiągnął wartość 250 BU – u tego pacjenta ITI (podawanie FVIII) zostało przerwane.

10.4.2. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI

Wyniki dotyczące maksymalnego poziomu inhibitora w trakcie ITI opisano w dwóch badaniach. W badaniu Giangrande 2002 u jednego pacjenta, u którego zastosowano ITI poziom inhibitora w trakcie ITI wynosił 4 BU. W badaniu Musso 2008 natomiast ITI zastosowano u 3 pacjentów, a zakres maksymalnego poziomu inhibitora wahał się od 2,2 do 315,0 BU (Tabela 83).

Tabela 83.
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI u pacjentów stosujących Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Wynik [BU] |
|-----------------|-------------|--------------------|-----------------------------|---|------------------------|
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | ITI | ≥2 lata | 1 | 4 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | ITI | 23 (4,5) ^a mies. | 3 | 2,2–315,0 ^b |

a) średnia (SD); b) u 1. pacjenta maksymalny poziom inhibitora wynosił 2,2 BU, u 2. wynosił 13,6 BU; u 3. wynosił 350,0 – u tego pacjenta ITI (podawanie FVIII) zostało przerwane.

10.4.3. Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej

Dane dotyczące czasu trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w jednym retrospektywnym badaniu klinicznym.

W badaniu Rivard 2011 mediana czasu do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 1,4 roku wśród 22 pacjentów, u których procedura ITI zakończyła się sukcesem (Tabela 84).

Tabela 84.
Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Mediana (zakres) czasu trwania ITI [lata] |
|-------------|-----------|--------------------|---------------------------------|----|---|
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 22 | 1,4 (0,1–3,6) |

10.4.4. Liczba skutecznych ITI

Dane z zakresu liczby skutecznych ITI raportowano w 3 badaniach (Giangrande 2002, Musso 2008, Rivard 2011).

W badaniu Rivard 2011, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 1,8 roku (0,1–4,5) u 69% pacjentów ITI zakończyła się sukcesem, przy czym skuteczne ITI obserwowano u 93% pacjentów z wyjściowym poziomem inhibitora mieszczącym się w przedziale od 5 do 10 BU oraz u 25% spośród pacjentów z wyjściowym poziomem inhibitora >100 BU. W pozostałych dwóch badaniach ITI wykonano w sumie u 4 pacjentów, u połowy z nich uzyskując tolerancję (Tabela 85).

Tabela 85.
Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących preparat Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba skutecznych ITI (%) |
|---|-------------|--------------------|------------------------------------|----|----------------------------|
| Liczba skutecznych ITI ogółem | | | | | |
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | ITI | ≥2 lata | 1 | 1/1 (100%) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | ITI | 23 (4,5) ^a mies. | 3 | 1/3 (33,3%) |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 lat (0,1–4,5) ^b | 32 | 22/32 (68,8%) |
| Liczba skutecznych ITI u pacjentów z poziomem inhibitora >5 i <10 BU | | | | | |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^b | bd | bd/bd (93%) |
| Liczba skutecznych ITI u pacjentów z poziomem inhibitora >100 BU | | | | | |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^b | 4 | 1/4 (25%) |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres).

10.5. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia opisywano w jednej próbie klinicznej bez grupy kontrolnej dla Kogenate Bayer (Collins 2010).

W badaniu Collins 2010 u 20 pacjentów z ciężką, wcześniej leczoną hemofilią typu A przeprowadzono porównanie profilaktyki wtórnej z leczeniem doraźnym w aspekcie jakości życia. Autorzy badania raportowali brak istotnych statystycznie różnic w ogólnej ocenie jakości życia, wykonanej za pomocą zmodyfikowanej skali Hemo-QoL-A pomiędzy analizowanymi strategiami terapeutycznymi ($p = 0,314$). Różnica średnich pomiędzy strategiami nie była istotna statystycznie także w odniesieniu do poszczególnych komponentów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym, zmartwienie, konsekwencje krwawień, pozytywny wpływ oraz dolegliwości związane z leczeniem (różnica <0,5 punktów).

Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi strategiami w odniesieniu do czynników zdrowotno-ekonomicznych, takich jak: liczba dni pracy, liczba dni z wizytą lekarską oraz liczba dni hospitalizacji. Mediana liczby dni dla wszystkich ocenianych parametrów wynosiła 0 w obu strategiach terapeutycznych. W przypadku profilaktyki wtórnej odnotowano nieznaczną różnicę średnich w porównaniu z leczeniem doraźnym w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji (odpowiednio 5,7 (25,0) vs 0,1 (0,2)). Prawdopodobną przyczyną obserwowanej różnicy był wypadek samochodowy jednego z pacjentów, dla którego liczba dni hospitalizacji wynosiła 109 dni. Ponadto nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości [2,3 (3,2) vs 2,7 (3,5)

/na tydzień] i czasie trwania aktywności fizycznej (68 (110) min vs 84 (125) min) pomiędzy leczeniem doraźnym a profilaktyką wtórną.

10.6. Bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer

10.6.1. Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące działań niepożądanych ogółem raportowano w 16 badaniach klinicznych (Tabela 86).

Zaobserwowano znaczne różnice pomiędzy badaniami odnośnie odsetka pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym, które mieściły się w przedziale od 2% do 93%, natomiast działania niepożądane związane z leczeniem występowały rzadziej, tj. od 0 do 18% (Tabela 86).

W łącznej populacji, obejmującej 1459 pacjentów, wystąpiło w sumie 1308 zdarzeń niepożądanych, czyli średnio 0,9 epizodu na pacjenta. Zdecydowanie rzadziej obserwowano działania niepożądane mające związek z leczeniem. W populacji liczącej 1465 pacjentów odnotowano tylko 63 zdarzenia, co stanowi średnio 0,04 epizodu na pacjenta (Tabela 86).

Tabela 86.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|---|---------------|---|---|-----|-------------------|
| AEs ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 81,7% (58/71) |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne, profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 65% (13/20) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 2,4% (15/631) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 93% (57/61) |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 0% (0/36) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 32% (70/220) |
| Powell 2007 | PTP | Profilaktyka | 24 dni | 25 | 12% (3/25) |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 lat (0,1–4,5) ^a | 32 | 71,9% (23/32) |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 60% (12/20) |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 3% (9/298) |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 70 | 4,3% (3/70) |
| AEs powiązane z otrzymanym leczeniem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 18,3% (13/71) |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 20 | 10% (2/20) |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | ≥5% (1/19) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 16,4% (10/61) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0% (0/14) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 2,3% (5/220) |
| Powell 2007 | PTP | Profilaktyka | 24 dni | 25 | 4% (1/25) |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 32 | 3,1% (1/32) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|-------------------------------|-----------|--------------------------------------|---------------------------|-----|-------------------|
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 0% (0/7) |
| Shi 2007 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 49 | 2% (1/49) |
| Spira 2008 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 16 | 0% (0/16) |
| Stage I i II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 0% (0/5) |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 5% (1/20) |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0% (0/298) |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 70 | 0% (0/70) |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

Tabela 87.
Liczba zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących preparat Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń |
|-----------------------------------|---------------|--|---|-----|----------------|
| AEs ogółem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 249 |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 51 |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 15 |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 750 |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 0 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 130 |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 32 | 72 |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 21 |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 13 |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 70 | 7 |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń |
|--|---------------|--|---|-----|----------------|
| AE powiązane z otrzymanym leczeniem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 24 |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne | 6 mies. | 20 | 2 |
| Collins 2010 | PTP | Profilaktyka wtórna | 7 mies. | 19 | ≥1 |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 8 |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 lata (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 13 |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 11 |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 32 | 1 |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 0 |
| Spira 2008 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 16 | 0 |
| Stage I i II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 0 |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 3 |
| Vidović 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0 |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 70 | 0 |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

10.6.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące ciężkich działań niepożądanych raportowano w 11 badaniach klinicznych.

W dwóch badaniach (Powell 2007, Spira 2008) po podaniu preparatu Kogenate Bayer nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych.

W badaniach o dłuższym okresie obserwacji odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi wahał się od 1,1% do 20,5%. W dwóch największych liczebnie próbach (Delumeau 2008, Vidović 2010) zdarzenia tego typu odnotowywano u mniej niż 2% pacjentów. W trzecim dużym badaniu (Musso 2008), jednocześnie trwającym najdłużej (średnio 23,5 mies.), ciężkie działania

niepożądane wystąpiły u ponad 20% chorych, ale tylko u niespełna 2% miały związek z leczeniem (Tabela 88).

W łącznej populacji, obejmującej 1321 pacjentów, odnotowano 97 ciężkich zdarzeń niepożądanych, czyli średnio 0,07 epizodu na pacjenta. Zdecydowanie rzadziej obserwowano ciężkie działania niepożądane powiązane z przyjmowanym leczeniem. W populacji liczącej 583 pacjentów odnotowano tylko 8 zdarzeń, co stanowi 0,01 epizodu na pacjenta (Tabela 89).

Tabela 88.
Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów |
|--|---------------|--|-------------------------------|-----|----------------|
| SAEs ogółem | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 10% (2/20) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie doraźne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 1,1% (7/631) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0% (0/14) |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 0% (0/36) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie doraźne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 20,5% (45/220) |
| Powell 2007 | PTP | Profilaktyka | 24 dni | 25 | 0% (0/25) |
| Spira 2008 | PTP | Profilaktyka lub leczenie doraźne | bd | 16 | 0% (0/16) |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie doraźne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 1,7% (5/298) |
| SAEs powiązane z otrzymanym leczeniem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie doraźne | 24 mies. | 33 | 0% (0/33) |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie doraźne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 0% (0/20) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0% (0/14) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie doraźne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 1,8% (4/220) |
| Stage I i II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 0% (0/5) |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 0% (0/7) |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie doraźne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0% (0/298) |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

Tabela 89.
Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba zdarzeń |
|---|---------------|--|---|-----|----------------|
| SAE ogółem | | | | | |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 6 |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie dorażne | 401 dni (16-893) ^a | 631 | 7 |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2-3,1) ^a | 61 | 7 |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0 |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 0 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 72 |
| Powell 2007 | PTP | Profilaktyka | 24 dni | 25 | 0 |
| Spira 2008 | PTP | Profilaktyka | bd | 16 | 0 |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 5 |
| SAE powiązane z otrzymanym leczeniem | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 24 mies. | 33 | 0 |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 0 |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 8 |
| Stage I i II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 0 |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | 0 |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0 |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

10.6.3. Utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wyniki dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania przedstawiono w 5 badaniach klinicznych, obejmujących łącznie 208 pacjentów. W żadnej z prac nie stwierdzono przypadków przerwania badania z powodu działań niepożądanych (Tabela 90).

Tabela 90.
Liczba pacjentów utraconych z badania w czasie stosowania preparatu Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--------------------------------------|-----------|--|---------------------------------|----|-------------------|
| Abshire 2000 (Część II/III/III-E) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 0% (0/71) |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 0% (0/20) |
| Miesbach 2010 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 36 | 0% (0/36) |
| Rivard 2011 | PTP | ITI | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 32 | 0% (0/32) |
| Shi 2007 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 49 | 0% (0/49) |

a) mediana (zakres).

10.6.4. Obecność inhibitora dla czynnika VIII

Odsetek pacjentów z inhibitorem

Odsetek pacjentów z inhibitorem raportowano w 18 próbach klinicznych włączonych do analizy.

W żadnym z badań, w których ocenę przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki preparatu, (Powell 2007, Spira 2006, Spira 2008) nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego pacjenta.

Dane dotyczące liczby pacjentów z obecnością inhibitora raportowano w badaniach, w których Kogenate Bayer stosowano w profilaktyce (długoterminowej, wtórnej, okołozabiegowej) lub leczeniu dorażnym. W ośmiu pracach nie stwierdzono występowania inhibitora u żadnego z pacjentów, natomiast w pozostałych odsetek pacjentów z inhibitorem wahał się w przedziale od 1,1% do 15% leczonych. Spośród 5 największych pod względem liczebnym badań, w jednym nie stwierdzono żadnego przypadku wytworzenia inhibitora, natomiast w pozostałych trzech (Delumeau 2008, Haertel 2005, Musso 2008, Rubinger 2008) występował on u 1,1% do 3,4% leczonych (Tabela 91).

Spośród ogólnej liczby 13 chorych uczestniczących w dwóch badaniach (Giangrande 2002, Kreuz 2005), u 4 pacjentów inhibitor miał charakter przejściowy, aczkolwiek z uwagi na małą liczebnie próbę, uzyskane wyniki mogą nie być reprezentatywne dla całej populacji. W badaniu Scharrer 2002 odnotowano również 2 przypadki wystąpienia inhibitora przejściowego, przy czym sposób raportowania wyników uniemożliwił odniesienie tej liczby do ogólnej liczby chorych w badaniu, u których wystąpił inhibitor (Tabela 92).

Tabela 91.
Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer, u których stwierdzono obecność inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--------------------------------------|---------------|--|---|-----|-------------------|
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 71 | 1,4% (1/71) |
| Collins 2010 | PTP | Leczenie dorażne lub profilaktyka wtórna | 13 mies. | 20 | 0% (0/20) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka standardowa, profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie dorażne | 401 dni (16-893) ^a | 631 | 1,1% (7/631) |
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥ 2 lata | 31 | 13% (4/31) |
| Haertel 2005 (Oldenburg) | PTP/PUP | Profilaktyka i inne | 0,03–107 mies. | 214 | 1,4% (3/214) |
| Kreuz 2005 | PUP/MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 15,0% (9/60) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0% (0/14) |
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 175 | 3,4% (6/175) |
| Powell 2007 | PTP | Profilaktyka | 24 dni | 26 | 0% (0/26) |
| Rubinger 2008 | PTP | bd | 2 lata | 274 | 1,5% (4/274) |
| Shi 2007 | PTP | Leczenie dorażne, profilaktyka | bd | 49 | 0% (0/49) |
| Spira 2006 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 24 | 0% (0/24) |
| Spira 2008 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | bd | 16 | 0% (0/16) |
| Stage I i II (Shirahata 2000) | PTP | Profilaktyka | 4 tyg. | 5 | 0% (0/5) |
| Stage III (Yoshioka 2001) | PTP | Leczenie dorażne | ≥24 tyg. | 20 | 0% (0/20) |
| Takedani 2010 | PTP/MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 7 dni | bd | 0% (0/bd) |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 8 | 0% (0/8) |
| Vidovic 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0% (0/298) |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

Tabela 92.
Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer z inhibitorem przejściowym

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Liczba pacjentów z inhibitorem przejściowym/ liczba pacjentów z inhibitorem ogółem (%) |
|-----------------|-----------|--|---|----|--|
| Giangrande 2002 | PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥ 2 lata | 31 | 50% (2/4) |
| Kreuz 2005 | PUP/MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^a 0,3 (0,2–3,1) ^b | 61 | 22% (2/9) |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | (2/bd) |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres).

Ponadto dane dotyczące pacjentów z inhibitorem, z uwzględnieniem podziału na szczytowy poziom inhibitora, raportowano w 6 badaniach. Łącznie w 5 badaniach (z wyjątkiem Scharrer 2002) inhibitor odnotowano u 27 chorych, w tym u 16 pacjentów jego poziom nie przekraczał 10 BU, natomiast u pozostałych 11 był wyższy. W badaniu Scharrer 2002 odnotowano przypadki inhibitora przejściowego ze szczytowym poziomem ≤10BU, natomiast nie podano informacji odnośnie przypadków inhibitora z poziomem przekraczającym 10 BU (Tabela 93).

Tabela 93.
Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer z inhibitorami w podziale na szczytowy poziom inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--|---------------|--|---|----|-------------------------|
| Odsetek pacjentów ze szczytowym poziomem inhibitora ≤ 10 BU | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 1 | 100% (1/1) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 7 | 71,4% (5/7) |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 4 | 100% (4/4) ^b |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^c 0,3 (0,2–3,1) ^a | 9 | 33,3% (3/9) |
| Musso 2008 | PTP, PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^c mies. | 6 | 50% (3/6) |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | bd | (2/bd) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|---|---------------|--|---|---|--------------------------|
| Odsetek pacjentów ze szczytowym poziomem inhibitora > 10 BU | | | | | |
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 18–24 mies. | 1 | 0% (0/1) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 7 | 28,6% (2/7) ^d |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 4 | 0% (0/4) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^c 0,3 (0,2–3,1) ^a | 9 | 66,7% (6/9) |
| Musso 2008 | PTP, PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^c mies. | 6 | 50% (3/6) |

a) mediana (zakres); b) u 1 pacjenta przeprowadzono ITI, u 2 pacjentów inhibitor zniknął samoistnie, natomiast u 1 pacjenta miano wirusa było niskie; c) średnia (SD); d) u jednego pacjenta szczytowy poziom inhibitora oznaczono po rozpoczęciu indukcji tolerancji immunologicznej

Rozwój inhibitora w zależności od czasu

Wyniki dotyczące zależności pomiędzy czasem ekspozycji a rozwojem inhibitora pochodzą z 4 nierandomizowanych badań klinicznych. W dwóch mniejszych liczebnie próbach (Giangrande 2002; Kreuz 2005) zdecydowaną większość (89%–100%) przypadków inhibitora odnotowano do 10 dni ekspozycji na preparat Kogenate Bayer (Tabela 94). Natomiast w największym pod względem liczebności próby badaniu (Delumeau 2008) prawdopodobieństwo wystąpienia inhibitora wzrastało w miarę zwiększania się liczby dni ekspozycji na preparat (Tabela 94).

Mediana liczby dni ekspozycji na preparat Kogenate Bayer, po których stwierdzano obecność inhibitora wyniosła 8 w badaniu Giangrande 2002 oraz 9 w badaniu Kreuz 2005 (Tabela 95).

Tabela 94.
Liczba pacjentów z inhibitorami stosującymi preparat Kogenate Bayer w podziale ze względu na czas wystąpienia inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów |
|---|---------------|--|---|-----|-------------|
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po ≤ 10 dniach ekspozycji na Kogenate Bayer | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 0% (0/7) |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 31 | 100% (4/4) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 lata (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 88,9% (8/9) |
| Scharrer 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 24 mies. | 7 | (2/bd) |

| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po 11–25 dniach ekspozycji na Kogenate Bayer | | | | | |
|---|---------------|--|---|-----|--------------|
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 14,3% (1/7) |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 31 | 0% (0/4) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 lata (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 11,1% (1/9) |
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po 26–50 dniach ekspozycji na Kogenate Bayer | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 28,6% (2/7) |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 31 | 0% (0/4) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 lata (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 11,1% (1/9) |
| Odsetek pacjentów, u których inhibitor dla czynnika VIII pojawił się po >50 dniach ekspozycji na Kogenate Bayer | | | | | |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 57,14% (4/7) |
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 31 | 0% (0/4) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 lata (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 61 | 11,1% (1/9) |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

Tabela 95.
Mediana liczby dni ekspozycji na Kogenate Bayer, po którym stwierdzono obecność inhibitora

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | Mediana (zakres) |
|-----------------|-----------|--|---|---|------------------|
| Giangrande 2002 | PUP, MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa | ≥2 lata | 4 | 8 (3-12) |
| Kreuz 2005 | PUP, MTP | Profilaktyka standardowa i krótkoterminowa, okołozabiegowa, leczenie dorażne | 2,2 roku (0,7) ^a 0,3 (0,2–3,1) ^b | 9 | 7 (2-18) |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres).

Ryzyko rozwoju inhibitora dla porównania Kogenate Bayer z innymi koncentratami FVIII

Odnaleziono jedno badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano ryzyko rozwoju inhibitora.

W pracy CANAL (Gouw 2007), w której okres obserwacji wynosił co najmniej 50 dni ekspozycji lub do momentu wytworzenia inhibitora, przedstawiono wyniki zależności pomiędzy rodzajem preparatu a ryzykiem rozwinięcia inhibitora, w tym również inhibitora istotnego klinicznie (wymagającego zmiany

dotychczas podawanego preparatu) oraz inhibitora w wysokim mianie. Uzyskane wyniki dostosowano do potencjalnych czynników zakłócających (wyjściowego poziomu czynnika VIII w osoczu, przynależności etnicznej, rodzaju mutacji genu czynnika VIII, wieku w momencie pierwszej ekspozycji na egzogenny czynnik VIII, czasu pomiędzy poszczególnymi ekspozycjami, dawki egzogennego czynnika VIII i obecności lub braku regularnej profilaktyki). W analizie z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Kogenate a Kogenate Bayer zarówno w odniesieniu do ryzyka rozwinięcia klinicznie istotnego inhibitora (RR = 1,2 [0,3; 5,4]), jak również inhibitora o wysokim mianie (RR = 1,6 [0,3; 7,3]) (Tabela 96).

Tabela 96.
Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla porównania Kogenate Bayer z innymi preparatami

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | RR ^a [95%CI] | p |
|---|-----------|---|----------------------------------|-------------------------|------|
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla FVIII dla porównania Kogenate Bayer vs Kogenate | | | | | |
| CANAL (Gouw 2007) | PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa | ≥50 ED lub do rozwoju inhibitora | 1,2 [0,3; 5,4] | 0,79 |
| Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla FVIII ≥ 5 BU w jakimkolwiek momencie badania dla porównania Kogenate Bayer vs Kogenate | | | | | |
| CANAL (Gouw 2007) | PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa | ≥50 ED lub do rozwoju inhibitora | 1,6 [0,3; 7,3] | 0,70 |

a) wartość współczynnika z dostosowaniem.

10.6.5. Zgony

Dane dotyczące zgonów raportowano w 7 pracach (Abshire 2000 – Część II/III/IIIIE, Delumeau 2008, Martinowitz 2009, Musso 2008, Young 2009, Vidovic 2010).

W dwóch pracach (Martinowitz 2009, Young 2009) nie odnotowano żadnych zgonów wśród pacjentów leczonych preparatem Kogenate Bayer, natomiast w pozostałych pracach liczba zgonów wśród populacji badanej wahała się od 1 (Abshire 2000, Vidovic 2010) do 4 (Delumeau 2008, Musso 2008), jednakże żaden z raportowanych zgonów nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem (Tabela 97).

Tabela 97.
Liczba zgonów raportowana dla preparatu Kogenate Bayer

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--------------------------------------|---------------|---|----------------------------------|-----|-------------------|
| Abshire 2000 (Część II/III/IIIIE) | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne | 24 mies. | 33 | 3% (1/33) |
| Delumeau 2008 | PTP, MTP, PUP | Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa, leczenie dorażne | 401 dni (16–893) ^a | 631 | 1% (4/631) |
| Martinowitz 2009 | PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 28 dni | 14 | 0% (0/14) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | FU | N | % pacjentów (n/N) |
|--------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----|-------------------|
| Musso 2008 | PTP/PUP/MTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, ITI | 23 (4,5) ^b mies. | 220 | 1,8% (4/220) |
| Young 2009 | PTP | Profilaktyka lub leczenie dorażne | 11 (3) ^b mies. | 70 | 0% (0/70) |
| Vidović 2010 | PTP | Profilaktyka, leczenie dorażne, inne | 3 mies. lub ≥20ED | 298 | 0,3% (1/298) |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD).

10.6.6. Inne działania niepożądane

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące występowania poszczególnych działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem Kogenate Bayer. W dwóch badaniach (Abshire 2000 i Stage III) raportowano liczbę zdarzeń, natomiast w pozostałych badaniach liczbę pacjentów z określonymi działaniami niepożądanymi (Tabela 98).

Tabela 98.
Działania niepożądane u pacjentów stosujących Kogenate Bayer

| Działania niepożądane | Badanie | FU | n/N (%) | e/N |
|--|-----------------------------------|---|--------------|------|
| ↑ poziomu CD4/CD8 | Stage III | ≥24 mies. | 1/20 (5%) | ND |
| ↑ poziomu antygenu CD4 | Stage III | ≥24 mies. | 1/20 (5%) | ND |
| ↑ poziomu trójglicerydów | Powell 2007 | 24 dni | 1/25 (4%) | ND |
| ↓ poziom antygenu CD8 | Stage III | ≥24 mies. | 1/20 (5%) | ND |
| Alergia (nie ciężka) | Delumeau 2008 | 401 dni (16; 893) ^a | 1/631 (0,2%) | ND |
| Artroplastyka kolana | Young 2009 | 11 (3) ^b mies. | 1/70 (1,4%) | ND |
| | Rivard 2011 | 1,8 roku (0,1–4,5) ^a | 1/32 (3,1%) | ND |
| Biegunka | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Ból gardła i krtani | Powell 2007 | 24 dni | 0/25 (0%) | ND |
| | Collins 2010 | 6 mies. | 1/20 (5%) | ND |
| Ból głowy | Powell 2007 | 24 dni | 0/25 (0%) | ND |
| | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |
| Ból w klatce piersiowej | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Cewnikowanie żył | Young 2009 | 11 (3) ^b mies. | 2/70 (2,9%) | ND |
| Infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych | Kreuz 2005 | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2–3,1) ^a | 1/61 (2%) | ND |

| Działania niepożądane | Badanie | FU | n/N (%) | e/N |
|--|--------------------------------------|---|-------------|--------|
| Dolegliwości oddechowe | Powell 2007 | 24 dni | 0/25 (0%) | ND |
| Dolegliwości żołądkowe | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |
| Hyperestezja | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Infekcje związane z cewnikowaniem | Young 2009 | 11 (3) ^b mies. | 2/70 (2,9%) | ND |
| Katar | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Krwawienie lewej ręki podczas nakłucia | Kreuz 2005 | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2-3,1) ^a | 1/61 (2%) | ND |
| Krwotok wątrobowy | Young 2009 | 12 mies. | 1/70 (1,4%) | ND |
| Lipotymia | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Łagodne zawroty głowy | Shi 2007 | bd | 1/49 (2%) | ND |
| Łojotokowe zapalenie skóry | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Nadciśnienie | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Potliwość/nadmierna potliwość | Collins 2010 | 7 mies. | 1/19 (5%) | ND |
| | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 2/71 |
| Niepokój | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych | Stage III | ≥24 mies. | bd | 12/20* |
| Obrażenia kończyn | Powell 2007 | 24 dni | 1/25 (4%) | ND |
| Ostre zapalenie jelit | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |
| Reakcje alergiczne | Miesbach 2010 | bd | 0/36 (0%) | ND |
| | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 3/71 |
| Spadek liczby płytek krwi | Young 2009 | 11 (3) ^b mies. | 1/70 (1,4%) | ND |
| Świąd | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18-24 mies. | bd | 1/71 |
| Uczucie pieczenia twarzy | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18–24 mies. | bd | 1/71 |
| Wymioty | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |

| Działania niepożądane | Badanie | FU | n/N (%) | e/N |
|---|--------------------------------------|---|-----------|------|
| Wysypka | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18-24 mies. | bd | 3/71 |
| Wysypka i świąd | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18-24 mies. | bd | 2/71 |
| Wzrost miana inhibitora | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18-24 mies. | bd | 1/71 |
| Zaburzenia smakowe | Collins 2010 | 6 mies. | 1/20 (5%) | ND |
| | Abshire 2000 (Część II/III/III E) | 18-24 mies. | bd | 2/71 |
| Zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym | Takedani 2010 | 7 dni | 0/bd (0%) | ND |
| Zakrzepowe zapalenie żył | Martinowitz 2009 | 28 dni | 0/14 (0%) | ND |
| Zapalenie ucha zewnętrznego | Powell 2007 | 24 dni | 0/25 (0%) | ND |
| Zaparcia | Kreuz 2005 | 2,2 roku (0,7) ^b 0,3 (0,2-3,1) ^a | 1/61 (2%) | ND |
| Zwichnięcie wyrostków stawowych kręgow szyjnych | Stage III | ≥24 mies. | bd | 1/20 |

a) mediana (zakres); b) średnia (SD);

10.7. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Profilaktyka długoterminowa

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Kogenate Bayer w trakcie profilaktyki długoterminowej. Częstość krwawień ogółem wahała się od 0,8 do 4,8 epizodu na rok. Uwzględniając ich etiologię lub lokalizację rocznie raportowano od 1,7 do 3,1 krwawień dostawowych, 2,6 krwawień pourazowych, 2,2 krwawień spontanicznych oraz 1,9 epizodu klasyfikowanych jako inne. Krwawienia dostawowe stanowiły 70% wszystkich epizodów krwotocznych, natomiast najczęstszą przyczyną krwawień były urazy (55%). Odsetek pacjentów z krwawieniami wahał się od 40% do 91,4%. Średnia/mediana dawki preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce wynosiła około 23,3–47,3 IU/kg na jedną infuzję. Liczba infuzji wynosiła w okresie roku 148,9 na pacjenta, a liczba zastosowanych jednostek 2989 IU/kg.

Tabela 99.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogente Bayer w profilaktyce długoterminowej

| Punkt końcowy | | Jednostka | Wynik* | N / liczba zdarzeń |
|---------------------------------|---|--|--|--------------------|
| Częstość krwawień | ogółem | średnia / mediana epizodów / pacjent/rok | 0,8–4,8 | 104 |
| | dostawowych | średnia / mediana epizodów / pacjent/rok | 1,7–3,1 | 138 |
| | pourazowych | średnia epizodów / pacjent/rok | 2,6 | 68 |
| | spontaniczne | średnia epizodów / pacjent/rok | 2,2 | 68 |
| | inne | średnia epizodów / pacjent/rok | 1,9 | 111 |
| Liczba pacjentów z krwawieniami | ogółem | % pacjentów | 40% w okresie 4 tyg. 91,4% w okresie 23 mies. | 75 |
| Liczba krwawień | | epizodów/pacjent | 7,6 | 92 |
| Krwawienia | z uwzględnieniem etiologii | pourazowe | 55% | 656 |
| | | spontaniczne | % zdarzeń | 45% |
| | z uwzględnieniem lokalizacji | dostawowe | 70% | 44 |
| Dawka preparatu | średnia / IU/kg/infuzje | | 23,3–47,3 | 197 |
| | liczba infuzji / pacjenta/rok | | 148,9 | 111 |
| | średnia liczba zastosowanych IU/kg /pacjent/rok | | 2 989 | 111 |
| GRADE | | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Profilaktyka okołozabiegowa

U pacjentów stosujących profilaktykę okołozabiegową preparatem Kogenate Bayer odpowiedź hemostatyczna na leczenie oceniona została jako doskonała lub dobra w trakcie 96% procedur (łącznie 170 procedur). Utrata krwi w trakcie zabiegu wahała się od 88,0 do 1120,4 ml. Krwawienia pozabiegowe towarzyszyły 5% wykonanych zabiegów. Średnio w trakcie zabiegu zużywano 426 IU/kg, a liczba infuzji przypadających na zabieg wynosiła 16. Średnia/mediana liczby zastosowanych jednostek na zabieg wynosiła 8 519 – 25 808 IU.

Tabela 100.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | N / liczba zdarzeń | |
|---------------------------------------|---|------------------|--------------------|-----------------|
| Utrata krwi podczas zabiegu | objętość krwi na zabieg | średnia/ ml | 88,0–1120,4 | 22 ^a |
| | doskonała | | 82% | 170 |
| Odowiedź hemostatyczna okołozabiegowa | dobra | % zdarzeń | 29% | 83 |
| | doskonała lub dobra | | 96% | 170 |
| Liczba krwawień pozabiegowych | % zdarzeń | 5% | 73 | |
| | średnia/ IU/kg/zabieg | 426 | 15 | |
| Dawka preparatu | średnia/ mediana liczby zastosowanych IU / zabieg | 8 519/ 25 808 | 15/7 | |
| | zakres liczby zastosowanych IU/kg | 75–1 682 | 27 | |
| | liczba infuzji / zabieg | 16,2 | 68 | |
| | GRADE | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne
a) liczba zabiegów

Leczenie doraźne

U pacjentów leczonych doraźnie wskaźnik częstości krwawień ogółem wynosił 11,1 epizodu na rok na pacjenta, natomiast mediana krwawień dostawowych wahała się od 10,7 do 17,5 epizodów na rok. Odsetek pacjentów z co najmniej 1 krwawieniem wynosił 84%, a z co najmniej jednym krwawieniem pourazowym – 74%. Najczęściej występowały krwawienia dostawowe (72%) oraz do innych części ciała włącznie z mięśniami (15%). Większość krwawień była spontaniczna (62% epizodów), zaś krwawienia pourazowe stanowiły 38% zdarzeń. Krwawienia w większości miały charakter łagodny (42%) lub umiarkowana (47%), jedynie 8% epizodów zostało zakwalifikowanych jako poważne. Średnia dawka preparatu Kogenate Bayer na krwawienie wynosiła 51,9 IU/kg, natomiast w krwawieniach spontanicznych i pourazowych stosowano średnią dawkę około 33 IU/kg. Liczba zastosowanych jednostek wahała się od 252 IU/kg do 551 IU/kg. Skuteczność hemostatyczną Kogenate Bayer stosowanego w leczeniu doraźnym określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 93% zabiegów. Odsetek pacjentów z oceną dobrą lub doskonałą wynosił 98,6%.

Tabela 101.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym

| | Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | N / liczba zdarzeń | |
|------------------------------------|---|---|-----------|--------------------|------|
| Częstość krwawień | ogółem | średnia / mediana epizodów/ rok / pacjent | 11,1 | 61 | |
| | dostawowych | mediana epizodów/rok | 10,7-17,5 | 25 | |
| | spontaniczne | mediana / 6 mies./ pacjent | 13,5 | 20 | |
| | pourazowe | | 2,5 | 20 | |
| Liczba pacjentów z krwawieniami | ogółem | | 84,30% | 210 | |
| | spontaniczne | % pacjentów | 65,7% | 210 | |
| | pourazowe | | 74,3% | 210 | |
| Z uwzględnieniem etiologii | pourazowe | % zdarzeń | 38% | 5159 | |
| | spontaniczne | | 62% | 5159 | |
| Liczba krwawień | dostawowe | | 72% | 4343 | |
| | do innych części ciała włącznie z domięśniowymi | | 15% | 4283 | |
| | domięśniowe | | 13,% | 60 | |
| | podskórne | % zdarzeń | 8% | 60 | |
| | w obrębie głowy | | 6% | 4283 | |
| | organów wewnętrznych | | 1% | 4283 | |
| | wewnętrzne | | 8% | 60 | |
| | do innych lokalizacji | | 6% | 4283 | |
| | Z uwzględnieniem stopnia ciężkości | łagodne | | 42% | 1178 |
| | | umiarkowane | | 47% | 1178 |
| poważne | | % zdarzeń | 8% | 1178 | |
| z nieokreślonym stopniem ciężkości | | | 3% | 1178 | |

| Punkt końcowy | | Jednostka | Wynik* | N / liczba zdarzeń |
|-------------------------|---------------------|--|------------|--------------------|
| Odpowiedź hemostatyczna | doskonała lub dobra | % zdarzeń | 93% | 2337 |
| | | % pacjentów | 98,6 | 220 |
| | doskonała | | 88% | 824 |
| | dobra | | 9,2% | 764 |
| | „poprawa” | % zdarzeń | 18,4% | 60 |
| | umiarkowana | | 1,7% | 764 |
| | brak odpowiedzi | | 0,24% | 824 |
| Dawka preparatu | | średnia /IU/kg/ krwawienie | 51,9 | 61 |
| | | liczba infuzji/krwawienie | >1,33–4,85 | 564 |
| | | liczba zastosowanych IU/kg/ krwawienie | 252–551 | 631 |
| GRADE | | niski | | |

* - dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Dane dotyczące skuteczności Kogenate Bayer w ITI pochodzą z trzech badań, z czego w dwóch ITI przeprowadzono na niewielkiej liczebnie populacji (1 i 3 pacjentów), jedno natomiast było próbą kliniczną obejmującą 32 pacjentów. Średnio u 67% pacjentów ITI została określona jako skuteczna. Mediana czasu do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 1,4 roku. Zakres maksymalnego poziomu inhibitora w trakcie terapii wahał się od 2,2 do 315 BU.

Tabela 102.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w ITI

| Punkt końcowy | | Jednostka | Wynik | N |
|--|------------------|----------------|-----------|----|
| Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI | | zakres BU | 2,2–315,0 | 4 |
| Poziom inhibitora po zakończeniu ITI | | zakres BU | 0-250 | 4 |
| Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji | | mediana [lata] | 1,4 | 22 |
| Ocena skuteczności ITI | skuteczne ogółem | % pacjentów | 67% | 36 |
| GRADE | | niski | | |

Jakość życia

Tylko w jednym badaniu raportowano dane dotyczące jakości życia u pacjentów przyjmujących preparat Kogenate Bayer. W badaniu tym przeprowadzono porównanie profilaktyki wtórnej z leczeniem doraźnym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ogólnej ocenie jakości życia, jak również w odniesieniu do poszczególnych komponentów tej oceny pomiędzy analizowanymi strategiami terapeutycznymi.

Profil bezpieczeństwa

Wydaje się, że preparat Kogenate Bayer charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane występowały u 18% pacjentów stosujących ten preparat, przy czym średnio na pacjenta przypadło 0,9 epizodu. Zdecydowanie rzadziej pojawiały się ciężkie działania niepożądane, które odnotowano u 5% pacjentów średnio 0,07 epizodu na pacjenta. Odsetek pacjentów z obecnością inhibitora był niski i wynosił średnio 2%. W 6 badaniach przedstawiono dane dotyczące zgonów, w dwóch nie stwierdzono żadnego zgonu w trakcie terapii Kogenate Bayer, natomiast w czterech zareportowano 10 zgonów, jednakże żaden nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem.

Tabela 103.
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Kogenate Bayer

| Punkt końcowy | Jednostka | Wynik* | N |
|---|--|------------------------|------|
| Działania niepożądane ogółem | % pacjentów | 18% | 1484 |
| | liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta) | 1308 (0,9/pacjenta) | 1459 |
| Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem | % pacjentów | 4% | 908 |
| | liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta) | 63 (0,04/pacjenta) | 1465 |
| Ciężkie działania niepożądane | % pacjentów | 5% | 1260 |
| | liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta) | 97 (0,07/pacjenta) | 1321 |
| Ciężkie działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem | % pacjentów | 1% | 597 |
| | liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta) | 8 (0,01/pacjenta) | 583 |
| Utrata z powodu działań niepożądanych | % pacjentów | 0% | 208 |
| Inhibitory | % pacjentów | 2% | 1936 |
| Zgony | % pacjentów | 0,8% | 1266 |
| GRADE | niski | | |

* dla niektórych punktów końcowych obliczono wartości uśrednione na podstawie wszystkich dostępnych badań, uzyskany wynik należy traktować jako przybliżony (może różnić się od wartości rzeczywistej) z uwagi na fakt, że populacje poszczególnych badań nie są rozłączne.

11. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ADVATE

11.1. Profilaktyka długoterminowa

11.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące oceny skuteczności hemostatycznej preparatu Advate przedstawiono w dwóch porejestacyjnych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (PASS EU/USA oraz PASS JAP).

W badaniu PASS EU/USA lekarz prowadzący dokonywał oceny skuteczności stosowania profilaktyki w oparciu o 4-stopniową skalę, na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów. W dziennikach chorzy odnotowywali informacje na temat infuzji, oceny skuteczności domowej terapii krwawień, danych z historii choroby, ogólnego stanu zdrowia, wcześniejszych doświadczeń z innymi FVIII oraz skuteczności profilaktyki w prewencji krwawień. Danych dotyczących sposobu oceny odpowiedzi hemostatycznej nie przedstawiono w badaniu PASS JAP (publikowanym wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych).

W badaniu PASS EU/USA (Oldenburg 2010) w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia czynnikami VIII odsetek pacjentów, u których skuteczność hemostatyczna Advate oceniona została jako dobra lub doskonała, wynosił 92%. W podgrupie PTP odsetek ten wynosił 93%, natomiast w podgrupie z inhibitorem w wywiadzie (N = 46) był on tylko nieznacznie niższy i wynosił 89%. Dodatkowo z danych publikowanych na konferencjach (praca Luu 2008) wynika, że odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną dobrą lub doskonałą wynosił 97% w populacji łącznej oraz 94% pacjentów z inhibitorem w wywiadzie. W badaniu PASS JAP odsetek pacjentów z odpowiedzią dobrą lub doskonałą w populacji mieszanej (PTP, PUP) wynosił 97,3%, nie przedstawiono danych w podgrupie pacjentów z inhibitorem (Tabela 104).