

ANALIZA KLINICZNA

ZASTOSOWANIE PREPARATU RECOMBIMATE® W LECZENIU PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

Wersja 1.00



[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxter Polska Sp. z o.o.
Ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa
Zamawiającego reprezentowała:
[Redacted name]

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 AHCCO 2006	31
3.4. Zalecenia UKHCCO 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 doraźne	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 doraźne	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 doraźnym	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	Pełnolącuchowy 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 dorażne
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>)

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 porejestracyjnych 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).

Tabela 104.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną doskonałą/dobłą					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP lub PTP	Profilaktyka	12 mies.	268	97% (260/268)
	PUP lub PTP + inhibitor w wywiadzie	Profilaktyka	12 mies.	51	94% (48/51)
Odsetek pacjentów wyłącznie z oceną doskonałą/dobłą					
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP	Profilaktyka	≥ 6 mies.	235	93% (219/235)
	PUP lub PTP	Profilaktyka	12 mies.	276 ^a	92% (254/276)
	PUP lub PTP + inhibitor w wywiadzie	Profilaktyka	12 mies.	46 ^a	89% (41/46)
PASS JAP (Taki 2009)	PTP lub PUP	Profilaktyka	6 mies.	111	97,3% (108/111)

a) dotyczy pacjentów leczonych profilaktycznie w sposób ciągły przez cały okres obserwacji

W publikacjach dodatkowych do badania PASS JAP (Fukutake 2011, Taki 2011) raportowano również dane dotyczące liczby pomiarów ocenionych jako dobre bądź doskonałe. W populacji mieszanej (PTP, PUP) 94,7% pomiarów uzyskało notę doskonałą lub dobrą, natomiast wśród pacjentów wcześniej nieleczonych odsetek zdarzeń uzyskujących notę dobrą lub doskonałą wynosił 93,3% (Tabela 105).

Tabela 105.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce długoterminowej (liczba zdarzeń)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń z daną oceną
Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała					
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Profilaktyka	6-36 mies.	bd	93,3%
PASS JAP (Fukutake 2011)	PTP i PUP	Profilaktyka	6-24 mies.	bd	94,7%

11.1.2. Częstość krwawień

Wyniki dotyczące częstości krwawień przedstawiono w 6 badaniach obserwacyjnych, spośród których pięć pod względem metodologicznym to opisy serii przypadków (Tarantino 2004, Gruppo 2006, Blanchette 2008, PASS EU/USA, Valentino 2011), natomiast w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przed i po zastosowaniu Advate (Den Ujil 2009).

W grupie stosującej profilaktykę preparatem Advate mediana/średnia częstości krwawień ogółem wynosiła od 0,99 do 9,9 epizodu/rok. Częstość krwawień uzależniona była od stosowania się do zaleceń. U pacjentów stosujących profilaktykę standardową (dawkowanie zgodne z protokołem) wskaźnik częstości krwawień wynosił od 4,0 do 6,0 epizodów/rok i był niższy niż u pacjentów stosujących profilaktykę zmodyfikowaną (dawkowanie inne niż ustalone w protokole), gdzie wskaźnik ten wahał się w granicach od 4,4 do 9,9 epizodu/rok.

Mediana rocznej częstości krwawień dostawowych wynosiła od 0 do 1,7 epizodu na rok, natomiast średnia częstość krwawień spontanicznych i związanych z urazem wynosiła odpowiednio 4,1 i 4,7 epizodu na rok. W badaniu Gruppo 2006 podano dodatkowo wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących się do protokołu (*protocol-compliant*) oraz dla pacjentów niestosujących się do protokołu (*protocol non-compliant*), wskaźnik średniej rocznej częstości krwawień wynosił odpowiednio 4,5 i 7,9 epizodu.

Tabela 106.
Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana (zakres)
Krwawienia ogółem/rok					
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka	18 mies.	82	1,00 (4,07) ^a
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka standardowa	18 mies.	bd	0,99 (2,14) ^a
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka zmodyfikowana	18 mies.	bd	1,00 (4,08) ^a
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PUP + PTP	Profilaktyka	12 mies.	286 ^b	2,6
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP	Profilaktyka	6 mies.	bd	2,6
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka standardowa	6 mies. lub \geq 50 ED	21	4,0 (0; 27,1)
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka zmodyfikowana	6 mies. lub \geq 50 ED	37	4,4 (0,0; 37,7)
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka standardowa	\geq 75 ED ^c	54	6,0 ^d
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka zmodyfikowana	\geq 75 ED ^c	53	4,8 ^d
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	107	6,3 (0,0; 46,6) ^e
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka standardowa	75 dni	70	4,4 (0, 27,3) ^e
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka zmodyfikowana	75 dni	37	9,9 (0,0–46,6) ^e

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana (zakres)
Krwawienia dostawowe					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka	6 mies. lub ≥ 50 ED	58	0 (0; 6,1)
Krwawienia związane z urazem					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	56	4,7 (0,0; 25,4) ^e
Krwawienia spontaniczne					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	46	4,1 (0,0; 26,1) ^e
Krwawienia u pacjentów niestosujących się do protokołu badawczego					
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka standardowa	≥ 75 ED ^c	24	7,9 ^d
Krwawienia u pacjentów stosujących się do protokołu badawczego					
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka standardowa	≥ 75 ED ^c	30	4,5 ^d

a) mediana (zakres międzykwartylowy); b) dane w podgrupie leczonej profilaktycznie przez cały okres badania; c) średnio 617,5 dnia; d) średnia; e) średnia (zakres)

W badaniu Den Uijl 2009 w trakcie stosowania profilaktyki innymi czynnikami niż Advate mediana częstości krwawień dostawowych wynosiła 1,4 epizodu/rok. Natomiast po zmianie dotychczas stosowanego preparatu na Advate mediana liczby krwawień dostawowych u tych pacjentów była równa 1,7 epizodu/rok. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie (Tabela 107).

Tabela 107
Porównanie częstości krwawień dostawowych przed i po zastosowaniu preparatu Advate w profilaktyce

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		p
				N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka	54	1,7 (0,7; 4,4)	54	1,4 (0; 4,8)	0,69	

11.1.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Tarantino 2004, Gruppo 2006).

W badaniu Tarantino 2004 stwierdzono łącznie 510 krwawień, które wystąpiły u 111 pacjentów w trakcie całego okresu badania (w fazie badania randomizowanego część pacjentów otrzymywała Recombinate). Natomiast w okresie 75 dni ekspozycji na profilaktykę preparatem Advate u 75 spośród

107 pacjentów odnotowano 274 epizody krwawienia. W pracy Gruppo 2006, w której przedstawiono wyniki długoterminowe badania Tarantino 2004 (mediana okresu obserwacji wynosiła 617,5 dnia), u 70 z 81 pacjentów stosujących profilaktykę wystąpiły 822 krwawienia, z których 820 poddano terapii za pomocą preparatu Advate.

Tabela 108.
Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń ogółem
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	617,5 dnia	81	822
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	bd	111	510*
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	107	274

* liczba krwawień odnotowanych w trakcie całego badania, w tym w fazie randomizowanej w jednym ramieniu stosowano Recombinate.

W badaniu Tarantino 2004 przedstawiono dodatkowo dane na temat liczby krwawień z podziałem na ich etiologię (Tabela 109) oraz lokalizację (Tabela 110). Wśród wszystkich krwawień zdarzenia o etiologii pourazowej stanowiły 45%, epizody spontaniczne 32%, a krwawienia o nieznannej etiologii 23%. Pod względem lokalizacji najczęstsze były krwawienia dostawowe (51%) oraz domięśniowe (31%). Sporadycznie odnotowywano krwawienia zagrażające życiu, takie jak krwawienia wewnątrzczaszkowe (1 przypadek) czy do jam ciała (4 przypadki).

Tabela 109.
Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień pourazowych					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	228/510 (45%)
Liczba krwawień spontanicznych					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	162/510 (32%)
Liczba krwawień o niezidentyfikowanej etiologii					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	120/510 (23%)

Tabela 110.

Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień domięśniowych					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	120/390 (31%)
Liczba krwawień dostawowych					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	200/390 (51%)
Liczba krwawień wewnątrzczaszkowych					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	1/510 (<1%)
Liczba krwawień do jam ciała					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	4/510 (1%)
Liczba krwawień do innych lokalizacji					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	111	70/390 (18%)

11.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których w trakcie stosowania Advate w ramach profilaktyki długoterminowej wystąpiły krwawienia, przedstawiono w trzech badaniach bez grupy kontrolnej (Tarantino 2004, Gruppo 2006, Blanchette 2008). We wszystkich uczestniczyli pacjenci wcześniej leczeni koncentratami FVIII (PTP).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ogółem, wahał się w granicach od 70,1% do 86,4%, natomiast krwawienia dostawowe wystąpiły u 33,3% pacjentów stosujących profilaktykę standardową oraz u 32,4% pacjentów otrzymujących profilaktykę zmodyfikowaną.

Tabela 111.

Liczba pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Advate, u których wystąpiły krwawienia

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	n/N (%)
Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	107	75/107 (70,1%)
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥ 75 ED ^a	81	70/81 (86,4%)
Liczba pacjentów z krwawieniami dostawowymi					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka standardowo	6 mies. lub ≥ 50 ED	21	7/21 (33,3%)
		Profilaktyka zmodyfikowana	6 mies. lub ≥ 50 ED	37	12/37 (32,4%)

a) średnio 617,5 dni

11.1.5. Dawka preparatu Advate

Wyniki dotyczące wielkości dawki preparatu Advate przedstawiono w pięciu badaniach obserwacyjnych, spośród których cztery pod względem metodologicznym to opisy serii przypadków, natomiast w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przed i po zastosowaniu Advate (Den Uijl 2009).

Średnia dawka preparatu przypadająca na infuzję w ramach profilaktyki wynosiła od 29,1 IU/kg do 45,5 IU/kg. Dane dotyczące liczby infuzji oraz ilości zużytego preparatu Advate raportowano w jednym badaniu (PASS JAP), w którym w okresie trwania profilaktyki długoterminowej (6-36 miesięcy prowadzonej u 66 pacjentów podano łącznie 1,3 mln IU preparatu Advate w ramach 3398 infuzji (Tabela 112).

Tabela 112.
Średnia dawka na infuzję u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana (zakres) [IU/kg]
Wielkość dawki [IU/kg]/infuzję					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Profilaktyka	12 mies.	291	29,1 ^a
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	107	30,7 (9,4–110,7)
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka standardowa	6 mies. lub ≥ 50 ED	21	33,8 (34,2) ^a
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka zmodyfikowana	6 mies. lub ≥ 50 ED	37	45,5 (48,8) ^a
Liczba infuzji ogółem					
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Profilaktyka	6-36 mies.	66	3398
Liczba infuzji na tydzień					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Profilaktyka	12 mies.	291	2,8 ^a
Liczba zastosowanych jednostek ogółem					
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Profilaktyka	6-36 mies.	66	1300000

a) średnia

W badaniu Den Uijl 2009 u 54 pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową przed rozpoczęciem stosowania preparatu Advate konsumpcja czynnika VIII wynosiła 2252 IU/kg/rok, natomiast po przełączeniu na Advate 2434 IU/kg/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,47$).

Tabela 113.

Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową w okresie przed i po zastosowaniu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		P
				N	Mediana (zakres) [IU/kg/rok]	N	Mediana (zakres) [IU/kg/rok]	
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka	5 lat ^a	54	2434 (1687; 2949)	54	2252 (1657; 2813)	0,47

a) mediana

11.2. Profilaktyka okołozabiegowa

11.2.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące oceny skuteczności preparatu Advate u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub dentystrycznym przedstawiono w pięciu badaniach obserwacyjnych, spośród których cztery pod względem metodologicznym to opisy serii przypadków, natomiast w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przed i po zastosowaniu Advate (Den Uijl 2009).

W badaniu Negrier 2006 ocena skuteczności preparatu Advate została przeprowadzona w 3 punktach czasowych: okołoperacyjnie, pooperacyjnie w trakcie usuwania drenu oraz pooperacyjnie w momencie wypisu ze szpitala. Oceny dokonano za pomocą 4-stopniowej skali. W ocenie skuteczności okołoperacyjnej uwzględniano utratę krwi oraz odpowiedź hemostatyczną. Ocena pooperacyjna obejmowała: dobowe wahania poziomu FVIII przed i po wlewie, w przypadku wlewu ciągłego również obliczono klirens rFVIII, przy hospitalizacji > 24 godziny – dobowy czynnik koagulacji oraz odpowiedź hemostatyczną. Ocena skuteczności w momencie usuwania drenu (jeśli taka procedura była konieczna) dokonywana była przez zespół operacyjny, natomiast ocenę w momencie wypisu ze szpitala przeprowadzał badacz. W badaniu Shapiro 2008, w którym uwzględniono pacjentów poniżej 16 roku życia, uczestniczących w pracach Blanchette 2008 oraz Negrier 2008, dokonano oceny skuteczności profilaktyki około i pooperacyjnej w oparciu o odpowiedź hemostatyczną. W pracy PASS EU/USA zastosowano 4-stopniową skalę oceniającą ogólną skuteczność interwencji.

We wszystkich pracach skuteczność profilaktyki okołozabiegowej została oceniona jako dobra lub doskonała w 100% przypadków. Skuteczność profilaktyki pooperacyjnej (ocena w momencie usunięcia drenu) została oceniona jako doskonała lub dobra w 88-100% przypadków. Ocenę dostateczną przyznawano na 9% procedur (wszyscy pacjenci) oraz 12% (pacjenci leczeni Advate w bolusie).

Tabela 114.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (I. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka okołozabiegowa	6 mies. lub ≥ 50 ED	3	100% (3/3)
PASS EU/USA (Oidenburg 2010)	PTP + PUP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	15	100% (16/16) ^a
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	59	100% (61/61)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa (Advate w bolusie)	12 mies.	59	100% (44/44)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa (Advate we wlewie)	12 mies.	59	100% (17/17)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – ocena w momencie wypisu ze szpitala	12 mies	59	100% (62/62)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – ocena w momencie wypisu ze szpitala (Advate w bolusie)	12 mies.	59	100% (44/44)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – ocena w momencie wypisu ze szpitala (Advate we wlewie)	12 mies.	59	100% (18/18)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany	12 mies	59	91% (20/22)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany (Advate w bolusie)	12 mies.	59	88% (15/17)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany (Advate we wlewie)	12 mies.	59	100% (5/5)
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	100% (14/14)
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka pozabiegowa	bd	18	100% (15/15)
Odpowiedź hemostatyczna dostateczna					
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	59	0% (0/61)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany	12 mies.	59	9% (2/22)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany (Advate w bolusie)	12 mies.	59	12% (2/17)
Brak odpowiedzi hemostatycznej					
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	59	0% (0/61)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – podczas usuwania drenu z rany	12 mies.	59	0% (0/22)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka pozabiegowa – ocena w momencie wypisu ze szpitala	12 mies.	59	0% (0/62)

a) 13/16 procedur (81%) uzyskało ocenę doskonałą

W badaniu Den Uijl 2009 przeprowadzono 21 zabiegów chirurgicznych z zastosowaniem innych czynników VIII oraz 27 zabiegów, podczas których stosowano Advate. We wszystkich przypadkach efekt kliniczny był zadowalający, przy czym nie przedstawiono kryteriów oceny.

Tabela 115.
Liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym preparatu Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Advate		Inne FVIII	
				N	Liczba zabiegów / liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym	N	Liczba zabiegów / liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka okołoperacyjna	5 lat ^a	82	27/27	82	21/21

a) mediana

11.2.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Dane z zakresu utraty krwi w trakcie zabiegu raportowano w czterech badaniach bez grupy kontrolnej (Negrier 2008, Shapiro 2006, Tang 2009, Takedani 2010).

W badaniu Negrier 2008 na 58 przeprowadzonych zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących profilaktycznie Advate, w 3 przypadkach utracono więcej krwi niż przewidywano, w przypadku pozostałych zabiegów utrata krwi była mniejsza (27 zabiegów) lub równa wartości przewidywanej (28 zabiegów). W badaniu Shapiro 2006, w którym oceniano skuteczność preparatu Advate u dzieci poddanych zabiegom operacyjnym, spośród 14 interwencji chirurgicznych lub dentystycznych tylko

w jednym przypadku utracono więcej krwi niż przewidywano, natomiast w żadnym przypadku nie było konieczności zastosowania dodatkowych infuzji preparatów krwiopochodnych (Tabela 116).

Tabela 116.
Utrata krwi w trakcie zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zabiegów (%)
Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utracono mniej krwi niż przewidywano					
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	27/58 (47%)
Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utrata krwi była zgodna z przewidywaniami					
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	28/58 (48%)
Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utracono więcej krwi niż przewidywano					
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	3/58 (5%)
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	1/14 (7%)
Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utracono nie więcej krwi niż przewidywano					
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	13/14 (93%)
Liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatów krwiopochodnych					
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	0/18 (0%)
Tang 2009	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	24 dni	4	1/4 (25%)

Dodatkowo w badaniach Tang 2009 oraz Takedani 2010 raportowano objętość krwi utraconej w trakcie zabiegu oraz po jego zakończeniu u pacjentów stosujących preparat Advate. Średnia utrata krwi w pracy Tang 2009 wynosiła 753,75 mL/pacjenta, natomiast w pracy Takedani 2010 868,4 mL/pacjenta. W żadnej z prac nie przedstawiono interpretacji uzyskanych wyników (odniesienia danych do utraty przewidywanej dla danego zabiegu), pozwalające na wnioskowanie o efektywności hemostatycznej koncentratu czynnika VIII (Tabela 117).

Tabela 117.
Utrata krwi w trakcie zabiegów (mL) u pacjentów stosujących Advate w ramach profilaktyki okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Utrata krwi w mL
Tang 2009	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	24 dni	4	753,75
Takedani 2010	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	7 dni	bd	868,4 (361,1)

11.2.3. Liczba krwawień

Dane dotyczące liczby krwawień w przeliczeniu na ogólną liczbę wykonanych zabiegów raportowano w jednym badaniu (Negrier 2008). Łącznie na 65 zabiegów epizody krwotoczne odnotowano w 16 przypadkach, w tym 2 w obrębie rany pooperacyjnej (miejsca zabiegu) oraz 14 krwawień w innych miejscach. Wszystkie krwawienia wystąpiły w okresie okołooperacyjnym, obejmującym 14 dni od zabiegu.

Tabela 118.
Liczba krwawień raportowanych podczas profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba krwawień / liczba zabiegów ogółem (%)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	16/65 (24,6%)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	2/65 (3%)*

* krwawienia w obrębie rany pooperacyjnej

11.2.4. Dawka preparatu Advate

Dane dotyczące dawkowania preparatu Advate w ramach profilaktyki okołozabiegowej pochodzą z czterech badań (Shapiro 2006, Negrier 2008, Tang 2009 oraz Takedani 2010).

W badaniu Takedani 2010 łączne zużycie preparatu w ciągu 7 dni profilaktyki okołozabiegowej oszacowano na 652,1 IU/kg. W badaniu Negrier 2008 średnie zużycie preparatu przypadające na zabieg wynosiło 822 IU/kg w przypadku stosowania wlewu ciągłego oraz 910 IU/kg, gdy preparat podawano w bolusie. W badaniu Shapiro 2006 podano tylko informację o łącznej liczbie infuzji w okresie profilaktyki okołozabiegowej (349 infuzji łącznie).

Tabela 119.
Dawka Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zabiegów	Wartość
Średnia dawka/pacjenta [IU/kg]						
Tang 2009	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	24 dni	4	4	883,5
Dawka/zabieg [IU/kg]^a						
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	65	822 (401-2014) ^{bc}
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	65	910 (228-1825) ^{bd}
Łączne zużycie preparatu [IU/kg]						
Takedani 2010	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	7 dni	bd	bd	652,1 (183,0) ^e
Łączne zużycie preparatu [IU]						
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	65	4740092
Tang 2009	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	24 dni	4	4	284500
Łączna liczba infuzji						
Shapiro 2006	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	19	349

a) wyłącznie w odniesieniu do dużych zabiegów chirurgicznych; b) mediana (zakres); c) we wlewie ciągłym, z doraźnym podaniem w bolusie; d) podanie wyłącznie w bolusie; e) średnia (SD).

11.3. Leczenie doraźne

11.3.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej na leczenie doraźne przedstawiono w sześciu badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. We wszystkich badaniach zastosowano 4-stopniową skalę oceny, z wyjątkiem jednego, w którym ustalenie szczegółów z zakresu narzędzi wykorzystywanych przy ocenie skuteczności hemostatycznej nie było możliwe (badanie PASS JAP publikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych).

W trzech badaniach (Blanchette 2008, Negrier 2008, Tarantino 2004) w ocenie uwzględniano liczbę infuzji niezbędną do ustąpienia krwawienia oraz ustąpienia bólu i ogólnych objawów krwawienia w czasie 8 godzin od infuzji. W badaniu Zhang 2011 skuteczność oceniano w odniesieniu do % wzrostu poziomu FVIII, jaki uzyskano w ciągu 15., 30. oraz 60. min po podaniu infuzji. W badaniu PASS EU/USA lekarz prowadzący dokonywał oceny skuteczności leczenia doraźnego na podstawie dzienniczków wypełnianych przez pacjentów. W dzienniczkach pacjenci odnotowywali informacje

dotyczące infuzji, oceny skuteczności domowej terapii krwawień, dane z historii choroby, ogólnego stanu zdrowia, wcześniejszych doświadczeń z innymi FVIII oraz skuteczności profilaktyki w prewencji krwawień. W badaniach Negrier 2008 i Tarantino 2004 oceny dokonywał pacjent dla krwawień, których terapia odbywała się w domu, lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu. W pracach Blanchette 2008 i PASS EU/USA ocena dokonywana była przez badacza.

Odsetek interwencji z zastosowaniem preparatu Advate, których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą, wahał się w granicach od 75% do 100%, natomiast odsetek interwencji z oceną dostateczną wynosił od 4,8% do 16,7%. W dwóch przypadkach interwencja została oceniona jako nieskuteczna. Skumulowane dane pochodzące ze wszystkich 3 badań wskazują, że na 876 ocenianych interwencji jedynie w dwóch przypadkach (0,23%) podanie Advate uznane zostało za nieskuteczne. Kumulacja danych z 5 badań wykazała natomiast, że na 1657 procedur odpowiedź hemostatyczną dobrą lub doskonałą uzyskano w 1561 przypadkach (94,2%). W badaniu Negrier 2008 brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u pacjenta z przewlekłym zapaleniem stawów, u którego zwiększony ból w stawach mógł być niezwiązany z wystąpieniem krwawienia, natomiast w badaniu Tarantino 2004 brak odpowiedzi stwierdzono u pacjenta z pourazowym krwawieniem dostawowym. Przyczyna braku odpowiedzi nie została wyjaśniona.

Tabela 120.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Ródzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź doskonała					
Zhang 2011	PTP	Leczenie doraźne	6 mies.	58	82,8% (647/781)
Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała					
Zhang 2011	PTP	Leczenie doraźne	6 mies.	58	100% (781/781)
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Leczenie doraźne	>6 mies.	bd	96,5% (bd/bd)
PASS JAP (Fukutake 2011)	PTP i PUP	Leczenie doraźne	>6 mies.	228	97,5% (bd/bd)
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne ^a	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	93,8% (332/354)
Negrler 2008	PTP	Leczenie doraźne ^b	12 mies.	12	75% (9/12)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie doraźne ^a	75 dni	111	86% (439/510)
Odpowiedź hemostatyczna dostateczna					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne ^a	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	4,8% (17/354)
Negrler 2008	PTP	Leczenie doraźne ^b	12 mies.	12	16,7% (2/12)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie doraźne ^a	75 dni	111	12% (61/510)
Brak odpowiedzi na leczenie					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne ^a	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	0% (0/354)
Negrler 2008	PTP	Leczenie doraźne ^b	12 mies.	12	8,3% (1/12)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie doraźne ^a	75 dni	111	<1% (1/510)

a) w ramach profilaktyki długoterminowej; b) w ramach profilaktyki okołozabiegowej.

Dane na temat odsetka pacjentów uzyskujących określony rodzaj odpowiedzi raportowano wyłącznie w badaniu PASS EU/USA (prace Oldenburg 2010 oraz Luu 2008). Przynajmniej jedną odpowiedź doskonałą lub dobrą stwierdzono u 97% ogółu pacjentów oraz u 89% chorych w podgrupie z inhibitorem, natomiast odsetek pacjentów, którzy uzyskiwali wyłącznie odpowiedzi doskonałe lub dobre w trakcie leczenia doraźnego, wynosił 95% (Tabela 121).

Tabela 121.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną doskonałą/dobłą					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	97% (381/393)
	PUP + PTP + inhibitor w wywiadzie	Leczenie doraźne	12 mies.	47	89% (42/47)
Odsetek pacjentów wyłącznie z oceną doskonałą/dobłą					
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PUP + PTP	Leczenie doraźne		174	95% (166/174)
		Leczenie doraźne w profilaktyce	12 mies.	193	96% (185/193)
		Ogółem wszystkie epizody		408	95% (386/408)
	PUP + PTP + inhibitor w wywiadzie	Leczenie doraźne	12 mies.	41	88% (36/41)

11.3.2. Częstość krwawień

Wyniki dotyczące częstości krwawień przedstawiono w pięciu badaniach obserwacyjnych, spośród których w jednym (Den Uijl 2009) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przed i po zastosowaniu Advate (pretest/posttest). Wszystkie badania, z wyjątkiem PASS EU/USA i Valentino 2011, przeprowadzono na małych liczebnie próbach, dlatego uzyskane wyniki mogą być obciążone błędem systematycznym związanym z przypadkowymi zdarzeniami.

W badaniu PASS EU/USA wyniki analizowano w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia czynnikami FVIII. W pozostałych uwzględnionych badaniach włączano tylko pacjentów wcześniej leczonych FVIII (PTP).

W największej liczebnie próbie (badanie PASS EU/USA) mediana rocznej częstość krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego wynosiła 5,8 epizodu/rok, natomiast w innym stosunkowo dużym liczebnie badaniu (Valentino 2011) niespełna 44 epizody/rok. W badaniu Blanchette 2008 mediana liczby krwawień ogółem wynosiła 24,4 epizodu/rok, natomiast w badaniu Gruppo 2006 średnia liczba tych zdarzeń wynosiła 18,5 epizodu/rok. Z kolei mediana liczby krwawień dostawowych wynosiła 1,7 oraz 14,2 rocznie odpowiednio w badaniu Den Uijl 2009 oraz Blanchette 2008.

Tabela 122.
Roczna częstość krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana (zakres)
Krwawienia ogółem/rok					
Valentino 2011	PTP	Leczenie doraźne	6 mies.	82	43,98 (20,8) ^a
PASS EU/USA (Oidenburg 2010)	PTP + PUP	Leczenie doraźne	12 mies.	193	5,8
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	5	24,4 (8,9; 53,2)
Gruppo 2006	PTP	Leczenie doraźne	≥ 75 ED ^b	9	18,5 ^c
Krwawienia dostawowe/rok					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	5	14,2 (0; 34,5)

a) mediana (zakres międzykwartylowy); b) średnio 617,5 dnia; c) średnia.

W badaniu Den Uijl 2009 mediana częstości krwawień dostawowych przed zastosowaniem Advate wynosiła 1,8 epizodu/rok, natomiast po zastosowaniu Advate 1,7 epizodu/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,94$).

Tabela 123.
Częstość krwawień dostawowych u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		p
				N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Den Uijl 2009	PTP	Leczenie doraźne	5 lat ^a	28	1,7 (0,4; 6,4)	28	1,8 (0,5; 4,6)	0,94

a) mediana

11.3.3. Liczba krwawień

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w pięciu badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (PASS EU/USA, Zhang 2011, Tarantino 2004, Blanchette 2008, Gruppo 2006).

W pracy PASS EU/USA, w której przedstawiono wstępne wyniki programu badawczego po 12 miesiącach obserwacji, u 343 z 393 pacjentów leczonych doraźnie stwierdzono łącznie 4848 krwawień, z czego 330 wymagało hospitalizacji. Z kolei w badaniu Valentino 2011 obejmującym 58 chorych, w ciągu 6 miesięcy stwierdzono 781 epizodów krwawień (Tabela 124).

Tabela 124.
Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%)
Liczba krwawień ogółem					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	4848/4848 (100%)
Zhang2011	PTP	Leczenie doraźne	6 mies.	58	781/781 (100%)
Liczba krwawień leczonych w domu					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	4518/4848 (93%)
Liczba krwawień wymagających hospitalizacji					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	330/4848 (7%)

W badaniu Luu 2008 przedstawiono również dane na temat liczby krwawień z podziałem na ich etiologię (Tabela 125) i lokalizację (Tabela 126). Spośród wszystkich krwawień 24% stanowiły epizody pourazowe, 30% spontaniczne oraz 46% o nieustalonej etiologii. Z kolei uwzględniając lokalizację, krwawienia dostawowe stanowiły około 54%, krwawienia do tkanek miękkich około 33%, natomiast pozostałe krwawienia około 13%.

Dane dotyczące liczby krwawień z podziałem ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia przedstawiono w trzech badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. Wyniki uwzględnionych w analizie badań klinicznych wskazują, że pojedyncza infuzja Advate okazała się wystarczająca do opanowania około 80% krwawień, natomiast około 90% krwawień wymagało nie więcej niż 2 infuzji preparatu.

Tabela 125.
Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%)
Liczba krwawień pourazowych					
PASS EU-USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	1175/4848 (24%)
Liczba krwawień spontanicznych					
PASS EU-USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie doraźne	12 mies.	393	1453/4848 (30%)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%)
Liczba krwawień o niezidentyfikowanej etiologii					
PASS EU-USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie dorażne	12 mies.	393	2220/4848 (45,8%)

Tabela 126.

Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate w leczeniu dorażnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%)
Liczba krwawień do tkanek miękkich					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie dorażne	12 mies.	393	1597/4848 (32,9%)
Liczba krwawień dostawowych					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie dorażne	12 mies.	393	2602/4848 (53,7%)
Liczba krwawień do innych lokalizacji					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie dorażne	12 mies.	393	649/4848 (13,4%)

Tabela 127.

Liczba krwawień w podziale ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Advate w leczeniu dorażnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek)
Liczba krwawień wymagających 1 infuzji					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	277/354 (78,2%)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie dorażne	75 dni	111	411/510 (81%)
Liczba krwawień wymagających 2 infuzji					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	42/354 (11,9%)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie dorażne	75 dni	111	62/510 (12%)
Liczba krwawień wymagających 3 infuzji					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	19/354 (5,4%)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie dorażne	75 dni	111	15/510 (3%)

Badanie	Populacja	Rodzaj Interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek)
Liczba krwawień wymagających min. 4 infuzji					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	16/354 (4,5%)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie dorażne	75 dni	111	22/510 (4%)
Liczba krwawień wymagających 1–2 infuzji					
Gruppo 2006	PTP	Leczenie dorażne	≥ 75 ED ^a	81	726/820 (88,5%)
Zhang 2011	PTP	Leczenie dorażne	6 mies.	58	bd/bd (95,9%)

a) średnio 617,5 dnia

11.3.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, przedstawiono w dwóch badaniach bez grupy kontrolnej.

W badaniu PASS EU/USA na 393 pacjentów uczestniczących w badaniu (w tym również tych otrzymujących regularną terapię substytucyjną) krwawienia wystąpiły u 343 chorych (87,3%), natomiast w badaniu Blanchette 2008 u 4 z 5 pacjentów stwierdzono krwawienia dostawowe (Tabela 128).

Tabela 128.
Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu dorażnym, u których wystąpiły krwawienia

Badanie	Populacja	Rodzaj Interwencji	FU	N	n/N (%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia dostawowe					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	5	4/5 (80,0%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia					
PASS EU/USA (Luu 2008)	PUP + PTP	Leczenie dorażne ^a	12 mies.	393	343/393 (87,3%)

a) 53% populacji badanej stosowało profilaktykę

11.3.5. Dawka preparatu Advate

Wyniki dotyczące wielkości dawki preparatu Advate przedstawiono w pięciu badaniach obserwacyjnych, spośród których cztery pod względem metodologicznym to opisy serii przypadków, natomiast w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przed i po zastosowaniu Advate (Den Uijl 2009).

Mediana dawki leku podawanej w trakcie epizodu krwawienia wynosiła 34,5 IU/kg – 34,7 IU/kg. Największej dawki leku wymagała terapia krwawień pourazowych, mediana takiej dawki wynosiła 48,7 IU/kg, natomiast dla krwawień spontanicznych mediana dawki wynosiła 31,6 IU/kg.

Dane dotyczące liczby infuzji preparatu ogółem raportowano w trzech badaniach (Blanchette 2008, PASS JAP: Taki 2011 oraz Zhang 2011). Najwięcej infuzji zastosowano w badaniu Blanchette 2008, w którym w okresie obserwacji (≥ 50 ED; mediana 386 dni) podano łącznie 15 807 infuzji. W badaniu Zhang 2011 w 6-miesięcznym okresie obserwacji łączna liczba wykonanych infuzji preparatem Advate wyniosła 984, co w przeliczeniu na pacjenta stanowiło 17,0 infuzji. Wyniki badania PASS JAP wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji (6-36 mies.) łączna liczba infuzji podanych doraźnie wynosiła 1096 (16,6 IU/pacjenta).

Liczbę zastosowanych jednostek preparatu Advate raportowano w dwóch badaniach (PASS JAP oraz Zhang 2011). W badaniu Zhang 2011 w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji zużyto 871 750 IU preparatu, co w przeliczeniu na pacjenta wynosiło 15 030,2 IU. Wyniki badania PASS JAP wskazują, że w trakcie okresu obserwacji wynoszącego od 6 do 36 miesięcy łączna liczba jednostek preparatu podanych pacjentom w leczeniu doraźnym wyniosła 0,4 mln IU (w przeliczeniu na pacjenta 6060,6 IU).

Tabela 129.
Dawki preparatu Advate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Wynik ^a
Dawka na krwawienie [IU/kg]a					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	34,7 (8–161)
Tarantino 2004	PTP	Leczenie doraźne	75 dni	75	34,5
Dawka na krwawienie pourazowe [IU/kg]a					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	48,7 (21–353)
Dawka na krwawienie spontaniczne [IU/kg]a					
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	44	31,6 (21–150)
Liczba infuzji ogółem					
Blanchette 2008	PTP	Leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	53	15807
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Leczenie doraźne	6-36 mies.	66	1096
Zhang 2011	PTP	Leczenie doraźne	6 mies.	58	984 ^b

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Wynik ^a
Liczba zastosowanych jednostek					
PASS JAP (Taki 2011)	PUP	Leczenie dorażne	6-36 mies.	66	400000
Zhang 2011	PTP	Leczenie dorażne	6 mies.	58	871750 ^c

a) wyniki raportowano jako medianę, chyba że podano inaczej; b) średnio 17,0 (1,1) infuzji na pacjenta; c) średnia (SD) liczba jednostek przypadająca na pacjenta 15030,2 (7972,7).

W badaniu Den Uijl 2009 u pacjentów stosujących leczenie dorażne przed zastosowaniem Advate konsumpcja czynnika VIII wynosiła 300 IU/kg/rok, natomiast po przełączeniu na Advate 726 IU/kg/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,13$).

Tabela 130
Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących leczenie dorażne w okresie przed i po zastosowaniu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		P
				N	Mediana (zakres) [IU/kg/rok]	N	Mediana (zakres) [IU/kg/rok]	
Den Uijl 2009	PTP	Leczenie dorażne	5 lat ^a	28	726 (186; 1564)	28	300 (92; 1501)	0,13

a) mediana

11.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

11.4.1. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI

W badaniu Valentino 2008 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej, który u poszczególnych pacjentów wynosił od <0,5 do 23 BU/ml. Wyjściowa średnia wartość poziomu inhibitora w momencie rozpoznania wynosiła 29,7 BU/ml, wahając się w granicach od 1,3 BU/ml do 150 BU/ml.

Tabela 131.
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI z wykorzystaniem preparatu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Zakres
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	12	<0,5 – 23 BU/ml

11.4.2. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI

W badaniu Valentino 2008 u 42% pacjentów maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI nie przekraczał 10 BU/ml (Tabela 132).

Tabela 132.
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI z wykorzystaniem preparatu Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba pacjentów z Inhibitorem (%)
Liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora ≤ 10 BU/ml					
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	12	5/12 (42%)
Liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora > 10 BU/ml					
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	12	7/12 (58%)

11.4.3. Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej

Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej mierzono w dwóch badaniach (PAIR oraz Valentino 2008).

Mediana czasu do osiągnięcia negatywnego miana inhibitora wynosiła 3,6 miesiąca w badaniu PAIR oraz 4 miesiące w badaniu Valentino 2008 (Tabela 133).

Tabela 133.
Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana (zakres) [miesiące]
PAIR (Spotts 2011)	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	≤ 6 mies.	14	3,6
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	12	4,0 (0,7–52)

11.4.4. Liczba skutecznych ITI

Dane z zakresu liczby skutecznych ITI raportowano w czterech badaniach (PASS EU/USA, PAIR, Bacon 2011 oraz Valentino 2008).

W badaniu Valentino 2008 terapia okazała się skuteczna u 90% pacjentów poddanych ITI, natomiast tylko u jednego została oceniona jako nieskuteczna, przy czym wyjściowy poziom inhibitora przed

rozpoczęciem terapii został u niego określony jako wysoki. W podgrupach pacjentów z dobrą i złą prognozą odsetek skutecznych terapii wynosił odpowiednio 86% i 100%.

W badaniu PAIR indukcję tolerancji immunologicznej zakończono u 21 pacjentów na 29 włączonych do analizy. U 7 terapia wciąż trwała w momencie przeprowadzania oceny, natomiast dane dla jednego pacjenta zostały utracone z okresu obserwacji. Analiza odpowiedzi na ITI przeprowadzona została wśród 18 pacjentów, dla których dostępne były wyniki z 6-miesięcznego okresu obserwacji. Całkowitą odpowiedź raportowano u 11 pacjentów (61%), u jednego pacjenta (6%) obserwowano częściową skuteczność, u kolejnego pacjenta ITI zakończyło się niepowodzeniem (6%), natomiast dla 5 uzyskane wyniki były niewystarczające do oceny skuteczności ITI.

Dodatkowo w dwóch badaniach ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej Advate w profilaktyce i leczeniu doraźnym (PASS EU/USA, Bacon 2011) pacjentów, u których wytworzył się inhibitor, poddano ITI. Łącznie w 3 spośród 4 przypadków terapia zakończyła się sukcesem.

Tabela 134.
Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Liczba skutecznych ITI					
PAIR (Spotts 2011)	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	6 mies.	18	61% (11/18) ^a
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	12 mies.	2	100% (2/2) ^b
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	10	90% (9/10)
Bacon 2011	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	30 mies.	2	50% (1/2)
Liczba nieskutecznych ITI					
Bacon 2011	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	30 mies.	2	50% (1/2) ^c
PAIR (Spotts 2011)	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	6 mies.	18	6% (1/18)
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	10	10% (1/10)
Liczba skutecznych indukcji u pacjentów z wysokim poziomem inhibitora					
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	8	87,5% (7/8)
Liczba skutecznych indukcji u pacjentów z niskim poziomem inhibitora					
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	2	100% (2/2)
Liczba skutecznych indukcji u pacjentów w grupie ze złą prognozą					
Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	3	100% (3/3)
Liczba skutecznych indukcji w grupie pacjentów z dobrą prognozą					

Valentino 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	5,5 mies.	7	86% (6/7)
-----------------------	--	-----	-----------	---	-----------

a) dodatkowo u jednego pacjenta uzyskano częściową odpowiedź na ITI; b) nie podano pełnej informacji dotyczącej rodzaju preparatu stosowanego w ITI u jednego pacjenta; c) pacjent z inhibitorem w wywiadzie

11.5. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów otrzymujących Advate raportowano w dwóch włączonych do analizy prospektywnych badaniach obserwacyjnych (PASS EU/USA oraz Valentino 2011). W obu pracach jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36.

W badaniu PASS EU/USA jakość życia analizowano w dwóch obszarach. W pierwszej kolejności przeprowadzono porównawcze zestawienie danych uzyskanych w populacji badanej względem trzech odrębnych grup kontrolnych, do których należały: populacja pacjentów zdrowych, populacja ogólna (dane z rejestru przeprowadzonego w USA) oraz populacja z innymi jednostkami chorobowymi (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca). W drugiej kolejności oceniono jakość życia uczestników badania PASS EU/USA, u których stwierdzono uszkodzenie stawów względem pacjentów niedotkniętych zmianami artropatycznymi. Wyniki tej pracy nie pozwalają na porównanie jakości życia populacji badanej względem danych wyjściowych (przed otrzymaniem Advate) lub względem populacji leczonych innymi czynnikami. Z danych dla porównania jakości życia pacjentów leczonych Advate względem populacji ogólnej dostosowanej pod względem wieku oraz płci wynika że ogólne postrzeganie zdrowia fizycznego było istotnie statystycznie gorsze wśród pacjentów z hemofilią (średni wynik w domenie PCS: 42,3 vs 50,7; $p < 0,001$). Ocena ogólnej kondycji psychicznej (MCS) również wypadła gorzej w tej populacji chorych, jednakże obserwowane różnice nie osiągnęły tutaj progu istotności statystycznej. Również poszczególne składowe MCS nie różniły się w sposób znamieny statystycznie pomiędzy grupami, z wyjątkiem domeny oceniającej ograniczenia w pełnieniu ról związanych z emocjami, które było istotnie statystycznie większe u pacjentów z hemofilią ($p < 0,001$)

W badaniu Valentino 2011 porównano jakość życia w okresie profilaktyki długoterminowej względem okresu, w którym stosowano leczenie doraźne. Wykazano, że wyniki uzyskane po zakończeniu profilaktyki były istotnie statystycznie lepsze od wyników uzyskanych w okresie stosowania leczenia doraźnego. Różnice te uwidoczniły się w domenie związanej z odczuwaniem dolegliwości bólowych ($p = 0,0007$) oraz w domenie odnoszącej się do ogólnego poczucia zdrowia ($p = 0,0002$).

11.6. Bezpieczeństwo

11.6.1. Działania niepożądane ogółem

W randomizowanym badaniu DiPaola 2007 po podaniu jednej dawki działania niepożądane odnotowano u 2 pacjentów w trakcie lub przed zastosowaniem preparatu Advate oraz u 2 pacjentów w trakcie lub przed zastosowaniem preparatu ReFacto. U pacjentów z grupy Advate wystąpiły: krwaki, bóle stawowe i zaburzenie funkcji stawu, w grupie pacjentów przyjmujących ReFacto wystąpiły: kaszel i parestezje.

Tabela 135.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi dla porównania Advate z ReFacto

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Advate		ReFacto		p
				N	n	N	n	
DiPaola 2007	PTP	Jednorazowe podanie	bd ^a	18	2	18	2	NS

a) w badaniu nie podano dokładnego okresu obserwacji dla bezpieczeństwa, ostatnie raportowane AE wystąpiło 7 dni po podaniu leku

W grupie stosującej profilaktykę długoterminową odsetek pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym był stosunkowo wysoki (>90%), podczas gdy w grupie otrzymującej profilaktykę okołozabiegową odsetek ten wynosił nieco ponad 50%. Jednak na podstawie badań Den Ujił 2009, Valentino 2011 oraz PASS EU/USA można stwierdzić, że jedynie u 3-5% pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem (Tabela 136).

W łącznej populacji, obejmującej 570 pacjentów, odnotowano 2177 zdarzeń niepożądanych, czyli średnio 3,8 epizodu na pacjenta, przy czym częściej występowały one u pacjentów stosujących profilaktykę niż w trakcie profilaktyki okołozabiegowej lub leczenia doraźnego (Tabela 137). Zdecydowanie rzadziej obserwowano działania niepożądane mające związek z leczeniem. W populacji liczącej 928 chorych odnotowano tylko 84 zdarzenia, co stanowi średnio około 0,1 epizodu na pacjenta (Tabela 137).

W jednej pracy (Gomperts 2004) dane raportowano w postaci liczby zdarzeń przypadających na ilość zużytego preparatu. Zaobserwowano 21 zdarzeń niepożądanych, przypadających na nieco ponad 158 mln IU preparatu Advate.

Tabela 136.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
AEs ogółem					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	94% (101/108)
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥ 75 ED ^a	82	96% (79/82)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	65	54% (35/65)
Blazek 2009	bd	bd	≥ 4 lata	10	0% (0/10)
Valentino 2009	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	Indukcja tolerancji immunologicznej	5,5 mies.	12	25% (3/12)
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	18 mies.	82	65% (53/82)
Zhang 2011	PTP	Leczenie dorażne	6 mies.	58	0% (0/58)
AEs powiązane z otrzymywanym leczeniem					
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	5 lat ^b	82	5% (4/82)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	12 mies.	521	3% (17/521)
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	18 mies.	82	5% (4/82)

a) średnio 617,5 dnia; b) mediana

Tabela 137.
Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń
AEs ogółem					
Gomperts 2004	bd	bd	12 mies.	158,4*	21
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	877
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥75 ED ^a	82	506
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	97
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	537
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	65	156
Blazek 2009	bd	bd	≥ 4 lata	10	0
Zhang 2011	PTP	Leczenie dorażne	6 mies.	58	0
PASS JAP (Taki 2009)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	>6 mies.	177	4

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń
AEs powiązane z otrzymywanym leczeniem					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	19
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥	82	4
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	7
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	6
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	65	8
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	12 mies.	521	20
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	18 mies.	82	20

* liczba dawek Advate w milionach jednostek
a) średnio 617,5 dnia

11.6.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

W randomizowanym badaniu DiPaola 2007 po podaniu pojedynczej dawki leku nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych w żadnej z porównywanych grup, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że obserwacja pacjentów po jednorazowym podaniu leku może być niewystarczająca do wychwycenia wszystkich potencjalnych zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii.

Tabela 138.
Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi dla porównania Advate z ReFacto

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		p
				N	n	N	n	
DiPaola 2007	PTP	Jednorazowe podanie	bd ^a	18	0	18	0	NS

a) w badaniu nie podano dokładnego okresu obserwacji dla bezpieczeństwa, ostatnie raportowane AE wystąpiło 7 dni po podaniu leku

W nierandomizowanych badaniach klinicznych obejmujących dłuższy okres obserwacji odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim działaniem niepożądanym wahał się od 0% do 26% (Tabela 139). Największy odsetek pacjentów z SAE obserwowano w badaniu PAIR, w którym na 19 analizowanych pacjentów ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 5. We wszystkich przypadkach były to infekcje lub inne komplikacje w miejscu założenia dostępu żylnego do podania leku. Wykluczono możliwość, aby którekolwiek z raportowanych ciężkich działań niepożądanych miało związek z lekiem.

W łącznej populacji, obejmującej 325 pacjentów, odnotowano 49 ciężkich zdarzeń niepożądanych, czyli średnio 0,15 epizodu na pacjenta (Tabela 140). Zdecydowanie rzadziej obserwowano ciężkie działania niepożądane mające związek z leczeniem. W populacji liczącej 737 chorych odnotowano tylko 17 zdarzeń, co stanowi średnio około 0,023 epizodu na pacjenta.

W jednej pracy (Gomperts 2004) dane raportowano w postaci liczby zdarzeń przypadających na ilość zużytego preparatu. Zaobserwowano 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych, przypadających na nieco ponad 158 mln IU preparatu Advate.

Tabela 139.
Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
SAEs ogółem					
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	6% (6/108)
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥ 75 ED	82	9% (7/82)
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	5 lat ^a	82	0% (0/82)
PAIR (Spotts 2009)	PTP	ITI	> 6 mies.	19	26% (5/19) ^b
SAEs powiązane z otrzymywanym leczeniem					
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	18 mies.	82	1% (1/82)
PAIR (Spotts 2010)	PTP	ITI	6 mies.	29	0% (0/29)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	12 mies.	521	2% (10/521)

a) mediana; b) żadne z ciężkich działań niepożądanych nie było związane z otrzymywanym preparatem.

Tabela 140.
Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń
SAEs ogółem					
Gomperts 2004	bd	bd	12 mies.	158,4*	7
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	10
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥75 ED ^a	82	11
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	6
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	15
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	65	7
SAEs powiązane z otrzymywanym leczeniem					
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥75 EDa	82	0
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	6
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	12 mies.	521	10
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	18 mies.	82	1

* liczba dawek Advate w milionach jednostek
a) średnio 617,5 dnia

11.6.3. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Wyniki dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych przedstawiono w 4 badaniach klinicznych.

W trzech badaniach, obejmujących łącznie 152 pacjentów, nie stwierdzono przypadków przerwania badania z powodu działań niepożądanych, natomiast w czwartej pracy (PASS EU/USA Oldenburg 2010), obejmującej największą liczebnie próbę (N = 521), działania niepożądane były przyczyną utraty z badania u 5 pacjentów (1%). Wśród przyczyn zaprzestania terapii wymieniono: wytworzenie inhibitora FVIII (n = 2), poważny ból głowy, odczuwanie zmęczenia po podaniu leku (n = 1) oraz reakcję nadwrażliwości (n = 1). W jednym przypadku nie zareportowano zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do konieczności przedwczesnego przerwania terapii.

Tabela 141.
Liczba pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych w trakcie stosowania Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	18 mies.	82	0% (0/82)
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie doraźne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	0% (0/52)
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	0% (0/18)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	12 mies.	521	1% (5/521)

11.6.4. Obecność inhibitora dla czynnika VIII

Odsetek pacjentów z inhibitorem raportowano w jednym badaniu randomizowanym oraz 15 nierandomizowanych próbach klinicznych.

W randomizowanym badaniu DiPaola 2007 po podaniu jednej dawki preparatu nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego pacjenta (Tabela 142).

Tabela 142.
Liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora dla porównania Advate z ReFacto

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa ReFacto		p
				N	n	N	n	
DiPaola 2007	PTP	Jednorazowe podanie	bd ^a	18	0	18	0	NS

a) w badaniu nie podano dokładnego okresu obserwacji dla bezpieczeństwa, ostatnie raportowane AE wystąpiło 7 dni po podaniu leku

W 8 pracach nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów, natomiast w pozostałych 7 badaniach inhibitor występował u około 1-2% leczonych. W badaniach PASS JAP, PAS EU/USA oraz Bacon 2011 raportowano wyłącznie nowo zdiagnozowane przypadki inhibitora. Łącznie we wszystkich badaniach inhibitor *de novo* powstał w dziewięciu przypadkach na 1517 pacjentów, w tym jednym raportowanym w badaniu Bacon 2011, trzech raportowanych w pracy PASS EU/USA oraz pięciu raportowanych w publikacji PASS JAP. W większości przypadków inhibitory *de novo* wytwarzały się u pacjentów wcześniej nieleczonych lub minimalnie leczonych (6 przypadków). W pracy PASS EU/USA wszystkie raportowane przypadki inhibitora zaklasyfikowano jako ciężkie. W pracy Gomperts 2004, w której przedstawiono wyniki rejestru prowadzonego przez rok po uzyskaniu licencji dla preparatu Advate, na ponad 158 mln zastosowanych jednostek preparatu Advate inhibitor stwierdzono u 6 pacjentów (Tabela 143).

Tabela 143.
Liczba pacjentów stosujących Advate, u których stwierdzono obecność inhibitora

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Blazek 2009	BD	bd	≥ 4 lata	10	20% (2/10)
Zhang 2011	PTP	Leczenie dorażne	6 mies.	58	2% (1/54)
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	18 mies.	82	0% (0/82)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	12 mies.	521	7/521 (1%) ^a
PASS JAP (Fukutake 2010)	PUP i PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	>6 mies.	319	2% (5/319) ^b
Takedani 2010	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	7 dni	bd	0/bd (0%)
Blanchette 2008	PTP (bez inhibitorów)	Profilaktyka lub leczenie dorażne	6 mies. lub ≥ 50 ED	52	0% (0/52)
Den Uijl 2009	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	5 lat	82	0% (0/82)
Gomperts 2004	bd	bd	12 mies.	158,4	(6/bd)
Gruppo 2006	PTP	Profilaktyka	≥ 75 ED ^c	80	0% (0/80)
Negrier 2008	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	12 mies.	58	0% (0/58)
Shapiro 2006	PTP (dzieci)	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	18	0% (0/18)
Tarantino 2004	PTP	Profilaktyka	75 dni	108	0,9% (1/108)
Bacon 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	30 mies.	113	1% (1/96) ^d
Tang 2009	bd	Profilaktyka okołozabiegowa	3 mies.	4	0/4 (0%)

a) w tym inhibitory wytworzone *de novo* stanowiły 2 przypadki w grupie PTP oraz jeden w grupie PUP; b) we wszystkich przypadkach inhibitory raportowano w grupie PUP/MTP; c) średnio 617,5 dnia; d) przed włączeniem do badania inhibitor występował u 17 pacjentów

Dodatkowo w dwóch pracach możliwe było określenie odsetka pacjentów, u których inhibitor miał charakter przejściowy i ustąpił w trakcie leczenia. Z danych przedstawionych w publikacjach wynika, że znaczny odsetek, bo aż 43-50% przypadków pojawiania się inhibitora, ma charakter przejściowy.

Tabela 144.
Odsetek pacjentów z inhibitorem przejściowym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Odsetek pacjentów z inhibitorem	% pacjentów ^a
Błazek 2009	BD	bd	≥ 4 lata	2	50% (1/2)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP i PUP	Profilaktyka i leczenie doraźne	12 mies.	7	43% (3/7)

a) w przeliczeniu na liczbę pacjentów z inhibitorem ogółem

11.6.5. Zgony

Dane dotyczące zgonów raportowano w trzech pracach (DiPaola 2007, Valentino 2011, Oldenburg 2010).

W randomizowanej próbie klinicznej DiPaola 2007 nie stwierdzono zgonu w żadnej z porównywanych grup, jednakże było to badanie polegające na podaniu pojedynczej dawki leku, stąd nie jest ono odpowiednie do oceny ryzyka zgonu.

Tabela 145.
Liczba zgonów dla porównania Advate z ReFacto

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	Grupa Advate		Grupa kontrolna		p
				N	n	N	Średnia	
DiPaola 2007	PTP	Jednorazowe podanie	bd ^a	18	0	18	0	NS

a) w badaniu nie podano dokładnego okresu obserwacji dla bezpieczeństwa, ostatnie raportowane AE wystąpiło 7 dni po podaniu leku

W badaniu Valentino 2011, w którym obserwacja pacjentów trwała 18 miesięcy, również nie obserwowano żadnego przypadku zgonu. Z kolei w pracy Oldenburg 2010 w trakcie rocznego okresu obserwacji zmarło trzech pacjentów, co stanowiło mniej niż 1% łącznej populacji zakwalifikowanej do badania. Nie przedstawiono przyczyn zgonów (Tabela 147).

Tabela 146.
Liczba zgonów raportowanych w badaniach dla Advate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Valentino 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	18 mies.	82	0% (0/82)
PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	PTP lub PUP	Profilaktyka lub leczenie doraźne	12 mies.	521	>1% (3/521)

11.6.6. Inne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące liczby określonych działań niepożądanych potencjalnie związanych lub występujących w trakcie terapii Advate. W pierwszej kolejności przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane. W przypadku braku takich danych raportowano liczbę poszczególnych zdarzeń. W tabeli pominięto działania niepożądane raportowane w publikacji Shapiro 2006, gdyż populacja z tej pracy pokrywała się z populacją badania Negrier 2008.

Tabela 147.
Działania niepożądane u pacjentów stosujących Advate

Działanie niepożądane	Badanie	FU	n/N (%)	a/N
Biegunka	Tarantino 2004	75 dni	1/108 (0,9%)	ND
Bładość	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
Ból brzucha	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	1/108 (0,9%)	ND
Ból głowy	Gruppo 2006	≥ 75 ED ^a	1/80 (1,3%)	ND
	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	bd	2/108
	PASS JAP (Taki 2009)	>6 mies.	bd	1/177
Ból stawów	Di Paola 2007	bd	1/18 (5,6%)	ND
Ból w klatce piersiowej	Tarantino 2004	75 dni	1/108 (0,9%)	ND
Drżenia	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	1/108(0,9%)	ND
Duszności	Den Uji 2009	5 lat	1/82 (1,2%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	1/108(0,9%)	ND
Gorączka	Tarantino 2004	75 dni	1/108(0,9%)	ND
Grypa	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
Infekcja wirusowa	Valentino 2009	5,5 mies.	0/12 (0%)	ND
Krwawienie podczas usuwania drenu	Negrier 2008	12 mies.	1/58 (1,7%)	ND
Krwawienie z rany pooperacyjnej	Negrier 2008	12 mies.	bd	2/58
Krwiak	Di Paola 2007	bd	1/18 (5,6%)	ND

Działanie niepożądane	Badanie	FU	n/N (%)	e/N
Krwak śródstawowy	Luu 2008	12 mies.	bd	2/506
Krwak w okresie pooperacyjnym	Negrier 2008	12 mies.	bd	8/58
Łagodne zapalenie węzła chłonnego w okolicy założenia cewnika obwodowego	Negrier 2008	12 mies.	1/58 (1,7%)	ND
Migrena	Gruppo 2006	≥ 75 ED ^a	1/80 (1,3%)	ND
Nadmierne pocenie	Tarantino 2004	75 dni	1/108(0,9%)	ND
Nadreaktywność	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
Nadwrażliwość	PASS EU/USA (Oldenburg 2010)	12 mies.	2/521	ND
	Den Uijt 2009	5 lat ^b	1/82 (1,2%)	ND
Nudności	Tarantino 2004	75 dni	1/108 (0,9%)	ND
	Negrier 2008	12 mies.	bd	2/58
Obrzęk w okolicy rany pooperacyjnej	Negrier 2008	12 mies.	bd	2/58
Oslabienie	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
Podwyższone wartości testów wątrobowych	Gruppo 2006	≥ 75 ED ^a	1/80 (1,3%)	ND
	PASS JAP (Taki 2009)	>6 mies.	1/177	ND
Gorsza subiektywna ocena zabezpieczenia przed krwawieniami w porównaniu z wcześniejszymi terapiami	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	bd	3/506
Świąd	Negrier 2008	12 mies.	1/58 (1,7%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	1/108 (0,9%)	ND
Trzepotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym	Tang 2009	3 tyg. po zabiegu	1/4 (25%)	ND
Uderzenia gorąca	Tarantino 2004	75 dni	bd	2/108
Umiarkowane obniżenie hematokrytu	Negrier 2008	12 mies.	1/58 (1,7%)	ND
Uczucie zatkania nosa	Den Uijt 2009	5 lat ^b	1/82 (1,2%)	ND
Wrzód dwunastniczy w okresie pooperacyjnym	Tang 2009	13 dni po zabiegu	1/4 (25%)	ND
Wzrost poziomu inhibitora w stosunku do wartości początkowej	PASS JAP (Taki 2009)	>6 mies.	bd	1/177
Zaburzenia lękowe	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
Zaburzenia pamięci	Valentino 2009	5,5 mies.	3/12 (25%)	ND
	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
Zaburzenia smaku	Gruppo 2006	≥ 75 ED ^a	1/80 (1,3%)	ND
	Tarantino 2004	75 dni	bd	3/108

Działanie niepożądane	Badanie	FU	n/N (%)	a/N
Zaczerwienienie	Den Uijl 2009	5 lat ^b	1/82 (1,2%)	ND
Zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym	Takedani 2010	7 dni	0/bd (0%)	ND
Zapalenie krtani	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
Zapalenie oka	Blanchette 2008	6 mies. lub ≥ 50 ED	1/52 (1,9%)	ND
Zawroty głowy	Tarantino 2004	75 dni	bd	3/108
	PASS JAP (Taki 2009)	>6 mies.	bd	1/177
Zmęczenie	PASS EU/USA (Luu 2008)	12 mies.	1/506 (0,2%)	ND
Znaczny spadek poziomu osoczowego czynnika VIII	Negrier 2008	12 mies.	1/58 (1,7%)	ND

a) średnio 617,5 dnia; b) mediana

11.7. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Profilaktyka długoterminowa

Skuteczność hemostatyczna profilaktyki preparatem Advate została oceniona jako doskonała lub dobra u średnio 94% pacjentów.

U pacjentów stosujących profilaktykę preparatem Advate wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,99 do 6,4 epizodu na rok, krwawień dostawowych od 0 do 0,61, pourazowych 4,7, spontanicznych 4,1. Zauważono, że częstość krwawień uzależniona była od stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń. Najczęściej występowały krwawienia dostawowe (51%) i domięśniowe (31%). Najczęstszą przyczynę krwawień stanowiły urazy (45% ogółu zdarzeń). Odsetek pacjentów z krwawieniami wahał się od 70,1% do 86,4%, natomiast odsetek pacjentów z krwawieniami dostawowymi wynosił około 33%. Średnia/mediana dawki preparatu Advate w profilaktyce wynosiła około 30-45 IU/kg na jedną infuzję. Ilość infuzji wynosiła 3398 u 66 pacjentów (średnio 51,5 infuzji na pacjenta). Ilość zastosowanych jednostek wynosiła 1 300 000 u 66 pacjentów (średnio 19 697 IU na pacjenta).

Tabela 148.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce długoterminowej

	Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Częstość krwawień	ogółem	średnia / mediana epizodów / rok	0,99–6,4	558
	dostawowych	mediana epizodów / rok	0–0,61	58
	pourazowych	średnia epizodów / rok	4,7	56
	spontanicznych	średnia epizodów / rok	4,1	46
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	% pacjentów	70,1% w okresie 75 dni	107
			86,4% w okresie 617 dni	81
Krwawienia	dostawowymi	% zdarzeń	32,8%	58
	pourazowe		45%	510
	spontaniczne		32%	510
	o nieznannej etiologii		23%	510
	domięśniowe		31%	390
	dostawowe		51%	390
	wewnątrzczaszkowe		<1%	510
	do jam ciała		1%	510
	inne		18%	390
	Dawka preparatu			średnia / mediana IU/kg/infuzje
		liczba infuzji / pacjenta	51,5	66
		liczba zastosowanych IU / pacjenta	19 697	66
Odpowiedź hemostatyczna	≥ 1 oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	97%	268
Odpowiedź hemostatyczna	Wyłącznie z oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	94%	387
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 Advate odpowiedź hemostatyczna na leczenie została oceniona jako doskonała lub dobra w trakcie wszystkich wykonanych procedur (95 procedur). Podobne wyniki uzyskano dla oceny pozabiegowej w momencie wypisu, natomiast dla oceny przeprowadzanej w momencie usuwania drenu dla 91% przeprowadzanych procedur przyznano ocenę dobrą lub doskonałą, w pozostałych przypadkach dostateczną. Utrata krwi w trakcie zabiegu u 46,6% pacjentów była mniejsza od wartości przewidywanej, w 48,3% równa wartości przewidywanej, a tylko u około 5% chorych była wyższa od przewidywanej. Średnio w trakcie zabiegu zużywano 822-910 IU/kg. Liczba zastosowanych IU wynosiła od 284 500 do 4 740 092 w trakcie 62 zabiegów (średnio 71 125 – 81 726 infuzji na zabieg). Łączna liczba infuzji wynosiła 349 podczas 18 zabiegów (średnio 19,4 infuzji na zabieg).

Tabela 149.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
Utrata krwi podczas zabiegu	ABL < EBL	46,6%	58
	ABL = EBL	% pacjentów	48,3%
	ABL > EBL		5,5%
	objętość krwi na zabieg	mL	753,75 – 868,4
Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa	doskonała lub dobra		100%
	dostateczna	% zdarzeń	0%
	brak odpowiedzi		0%
Odpowiedź hemostatyczna pozabiegowa w momencie wypisu	doskonała lub dobra		100%
	dostateczna	% zdarzeń	0%
	brak odpowiedzi		0%
Odpowiedź hemostatyczna pozabiegowa w momencie usunięcia drenu	doskonała lub dobra		91%
	dostateczna	% zdarzeń	9%
	brak odpowiedzi		0%
Liczba krwawień	% zdarzeń	24,6%	58

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń
	średnia/mediana IU/kg/zabieg	822–910 (228-2014)	58
Dawka preparatu	łącznie zużycie preparatu [IU] / zabieg	71 125–81 726	62
	łącznie liczba infuzji / zabieg	19,4	18
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 wahał się od 5,8 do 44 epizodów na rok, natomiast krwawień dostawowych od 1,7 do 14,2 epizodu na rok. Odsetek pacjentów z co najmniej 1 krwawieniem wynosił 87%, a z co najmniej jednym krwawieniem dostawowym – 80%. Najczęściej występowały krwawienia dostawowe (53,7%) oraz do tkanek miękkich (32,9%). W 45,8% przypadków przyczyna krwawień pozostała nieustalona, urazy były przyczyną 24% epizodów, zaś krwawienia spontaniczne stanowiły 30% zdarzeń. Do opanowania większości zdarzeń (90,1% krwawień) wystarczające było zastosowanie 1 lub 2 dawek Advate. Mediana dawki preparatu Advate w leczeniu doraźnym wynosiła od 34,5 do 34,7 IU/kg na infuzję, najwyższej dawki wymagała terapia krwawień pourazowych 48,7 IU/kg na infuzję. Skuteczność hemostatyczną Advate stosowanego w leczeniu doraźnym określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku od 75-100% zabiegów w zależności od badania, 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%. Liczba infuzji wynosiła od 984 do 15 807 podczas 177 krwawień (średnio 16,97–298,2 infuzji na krwawienie). Liczba zastosowanych IU wynosiła od 400 000 do 871 750 w trakcie 124 krwawień (średnio 6 060,6–15 030,2 IU na krwawienie).

Tabela 150.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N / liczba zdarzeń
Częstość krwawień	ogółem	5,8–43,498	207
	dostawowych	mediana epizodów/rok	1,7–14,2

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	N / liczba zdarzeń	
Liczba krwawień	Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	87,3%	393	
		dostawowymi	80%	5	
	z uwzględnieniem etiologii		pourazowe	24%	4848
			spontaniczne	30%	4848
			o nieznannej etiologii	45,8%	4848
	z uwzględnieniem lokalizacji		dostawowe	53,7%	4848
			do tkanek miękkich	32,9%	4848
			inne	13,4%	4848
	z uwzględnieniem liczby niezbędnych infuzji		wymagające 1 lub 2 infuzji	90,1%	1684
			wymagające ≥3 infuzji	8,3%	864
	z uwzględnieniem miejsca leczenia		leczone w domu	93%	4848
			wymagające hospitalizacji	7%	4848
	Odpowiedź hemostatyczna	doskonała	% pacjentów	82,8%	781
Odpowiedź hemostatyczna	co najmniej z jedną oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	97%	393	
Odpowiedź hemostatyczna	wyłącznie z oceną doskonałą lub dobrą	% pacjentów	95%	408	
Odpowiedź hemostatyczna		doskonała lub dobra	75% do 100%	1657	
		dostateczna	9,1%	876	
		brak odpowiedzi	0,2%	876	
Dawka preparatu		mediana IU/kg/ krwawienie	34,5-34,7	119	
		liczba infuzji/krwawienie	16,97-298,2	177	
		liczba zastosowanych IU/krwawienie	6 060,6-15 030,2	124	
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 Advate w ITI pochodzą z trzech badań, z czego dwa przeprowadzono na niewielkiej liczbie populacji (12 i 14 osób), jedno natomiast było dużą, międzynarodową próbą

kliniczną, liczącą ponad 500 pacjentów. Średnio u 72% pacjentów ITI została określona jako skuteczna. Mediana czasu do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła od 3,6 do 4,0 miesięcy. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie terapii nie przekraczał 10 BU u 42% pacjentów.

Tabela 151.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w ITI

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI	≤ 10 BU/ml	%	42%
	> 10 BU/ml	pacjentów	58%
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI	zakres BU/ml	<0,5–23	12
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji	mediana	3,6–4,0	26
Ocena skuteczności ITI	skuteczne ogółem	% pacjentów	72%
	nieskuteczne		10%
GRADE	niski		

Jakość życia

Stwierdzono, że dla porównania jakości życia pacjentów leczonych Advate względem populacji ogólnej, generalne postrzeganie zdrowia fizycznego było istotnie statystycznie gorsze wśród pacjentów z hemofilią. Ocena ogólnej kondycji psychicznej również była gorsza w tej populacji chorych, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Poszczególne składowe MCS także nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy grupami, z wyjątkiem domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról związane z emocjami, które było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z hemofilią.

W innym badaniu wykazano, że wyniki uzyskane podczas profilaktyki były istotnie statystycznie lepsze od wyników uzyskanych w okresie stosowania leczenia doraźnego. Różnice te zaznaczyły się w domenie związanej z odczuwaniem dolegliwości bólowych oraz w domenie odnoszącej się do ogólnego poczucia zdrowia.

Profil bezpieczeństwa

Wydaje się, że preparat Advate charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane występowały u 65% pacjentów stosujących ten preparat, przy czym średnio na pacjenta przypadło 3,8 epizodu. Zdecydowanie rzadziej pojawiały się ciężkie działania niepożądane, które odnotowano u 6% pacjentów, średnio 0,15 epizodu na pacjenta. Odsetek pacjentów z obecnością inhibitora był niski i wynosił średnio 1%. W 3 badaniach przedstawiono dane dotyczące zgonów,

w dwóch nie stwierdzono żadnego zgonu w trakcie terapii Advate, natomiast w jednym (największym liczebnie) zareportowano 3 zgony, nie przedstawiono jednak ich bezpośredniej przyczyny.

Tabela 152.
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Advate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Działania niepożądane ogółem	% pacjentów	65%	417
	liczba zdarzeń	2198 (3,8/pacjenta)	570
Działania niepożądane związane z otrzymywanym leczeniem	% pacjentów	3,6%	685
	liczba zdarzeń	64 (7,6/pacjenta)	846
Ciężkie działania niepożądane	% pacjentów	6%	309
	liczba zdarzeń	49 (0,15/pacjenta)	325
Utrata z powodu działań niepożądanych	% pacjentów	<1%	673
Inhibitory	% pacjentów	<1%	1517
Zgony	% pacjentów	0,5%	621
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.

12. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA OCTANATE

12.1. Profilaktyka długoterminowa

12.1.1. Skuteczność hemostatyczna preparatu Octanate

Wyniki dotyczące oceny skuteczności terapii preparatem Octanate przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej.

W badaniu Klukowska 2011 ocena skuteczności profilaktyki dokonywana była przez badacza lub rodzica (opiekuna) w oparciu o 4-stopniową skalę, jednak nie sprecyzowano dokładnych kryteriów. W badaniu tym skuteczność profilaktyki oceniono jako doskonałą u blisko 100% pacjentów (Tabela 153).

Tabela 153.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna doskonała					
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	37	99,9% (1223/1224)

12.1.2. Roczna częstość krwawień

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano danych odnośnie rocznej częstości krwawień w okresie trwania profilaktyki długoterminowej.

12.1.3. Liczba krwawień

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano danych odnośnie liczby krwawień w okresie profilaktyki długoterminowej.

12.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano danych dotyczących liczby pacjentów z krwawieniami w okresie profilaktyki długoterminowej.

12.1.5. Dawka preparatu Octanate

Wyniki dotyczące dawkowania preparatu Octanate przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011).

Średnia dawka preparatu przypadająca na infuzję w ramach profilaktyki wynosiła 28,5 (6,5) IU/kg w okresie 34,3 (25,5) dnia leczenia. Nie podano informacji odnośnie liczby infuzji ani łącznej liczby zużytych jednostek preparatu Octanate (Tabela 154).

Tabela 154.
Średnia dawka na infuzję u pacjentów stosujących Octanate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Średnia (SD) [IU/kg]
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	37	28,5 (6,5)

12.2. Profilaktyka okołozabiegowa

12.2.1. Skuteczność hemostatyczna preparatu Octanate

Wyniki dotyczące oceny skuteczności preparatu Octanate u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011, Martinowitz 2000). W badaniu Klukowska 2011 oceny dokonano za pomocą 4-stopniowej skali, jednak nie sprecyzowano dokładnych kryteriów (Tabela 17). W badaniu Martinowitz 2000 ocena miała charakter opisowy.

W badaniu Klukowska 2011 skuteczność hemostatyczna Octanate w profilaktyce okołoperacyjnej została oceniona jako doskonała we wszystkich 114 przeprowadzonych procedurach inwazyjnych, niezależnie od stopnia ciężkości zabiegu (Tabela 155). W badaniu Martinowitz 2000 podano jedynie, że preparat Octanate został z powodzeniem zastosowany w 18 interwencjach chirurgicznych, w tym w 6 przypadkach stosowany był w infuzji ciągłej.

Tabela 155.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (I. interwencji z daną ocena / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna doskonała					
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka okołozabiegowa ^a	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	12	100% (114/114)

a) w ramach profilaktyki długoterminowej

12.2.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Wyniki dotyczące utraty krwi w trakcie zabiegu przedstawiono w jednym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej (Tagariello 1999), w którym średnia utrata krwi u 8 spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 644 ml. W badaniu nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych. Nie były też konieczne dodatkowe infuzje preparatu Octanate (Tabela 156).

Tabela 156.
Krwawienia raportowane u pacjentów stosujących Octanate podczas profilaktyki okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Wynik
Utrata krwi podczas zabiegu					
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	5–17 dni	14	644 (350– 1800) ^a
Liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatu					
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	5–17 dni	14	0/14 (0%) ^b
Liczba pacjentów, u których pojawiły się krwawienia pooperacyjne					
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	5–17 dni	14	0/14 (0%) ^b

a) utrata krwi w ml; średnia (zakres); b) liczba (%) pacjentów

12.2.3. Liczba krwawień

W odnalezionych badaniach nie raportowano danych dotyczących liczby krwawień w profilaktyce okołozabiegowej.

12.2.4. Dawka preparatu Octanate

Wyniki dotyczące dawkowania preparatu Octanate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011, Tagariello

1999). W pracy Klukowska 2011 średnia dawka w zabiegach mniejszych wynosiła 63,3 IU/kg/dobę i była stosowana średnio przez 5,1 dnia. W poważnych interwencjach chirurgicznych średnia dawka Octanate była zbliżona i wynosiła 62,6 IU/kg/dobę, przy czym stosowano ją dłużej (średnio przez 9 dni). W badaniu Tagariello 1999 podano informację odnośnie średniej tygodniowej dawki Octanate, która wynosiła 422 IU/kg (Tabela 157).

Tabela 157.
Dawka Octanate w profilaktyce okołozabiegowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Charakter zabiegów	FU	N	Liczba zabiegów	Średnia (SD) [IU/kg]
Średnia dawka Octanate w ramach profilaktyki okołozabiegowej							
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka okołozabiegowa	Mniejsze	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	12	14	63,3 (35,4) IU/kg/dobę
			Poważne				62,6 (23,9) IU/kg/dobę
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	5–17 dni	14	14	422 (247–902) IU/kg/tydz ^a
Średni czas stosowania profilaktyki okołozabiegowej							
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka okołozabiegowa	Mniejsze	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	12	14	5,1 (2,9) dnia
			Poważne				9,0 (1,0) dnia

a) średnia (zakres)

W odnalezionych badaniach nie raportowano liczby infuzji oraz liczby jednostek preparatu Octanate w profilaktyce okołozabiegowej.

12.3. Leczenie dorażne

12.3.1. Skuteczność hemostatyczna Octanate

Wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej na leczenie dorażne przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011), w którym zastosowano 4-stopniową skalę oceny, nie podano jednak jej kryteriów.

Odsetek interwencji z zastosowaniem preparatu Octanate, których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą, wyniósł 99,7% (Tabela 158).

Tabela 158.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna doskonała					
Klukowska 2011	PUP	Leczenie doraźne ^a	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	bd	99,7% (1486/1490)

a) w ramach profilaktyki długoterminowej

12.3.2. Roczna częstość krwawień

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano rocznej częstości krwawień.

12.3.3. Liczba krwawień

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano liczby krwawień.

12.3.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano danych odnośnie liczby pacjentów z krwawieniami.

12.3.5. Dawka preparatu Octanate

Wyniki dotyczące wielkości dawki preparatu Octanate przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011, Martinowitz 2000).

Średnia dawka leku podawana w trakcie epizodu krwawienia w badaniu Klukowska 2011 wynosiła 30,0 IU/kg. Czas trwania terapii wynosił od 1 do 10 dni, natomiast w badaniu Martinowitz 2000 podano jedynie, że średnia dawka preparatu Octanate na krwawienie podawana 2 razy w tygodniu wynosiła 25 IU (Tabela 159). W odnalezionych badaniach nie raportowano liczby infuzji oraz liczby jednostek preparatu Octanate w leczeniu doraźnym.

Tabela 159.
Dawka preparatu Octanate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Średnia (SD) [IU/kg]
Średnia dawka na krwawienie					
Klukowska 2011	PUP	Leczenie doraźne ^a	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	bd	30,0 (11,3)
Martinowitz 2000	PTP	Leczenie doraźne	bd	32	25 (bd)

a) w ramach profilaktyki długoterminowej

12.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

Ocena skuteczności preparatu Octanate w indukcji tolerancji immunologicznej została przeprowadzona na podstawie wyników czterech badań bez grupy kontrolnej (Khair 2008, ObslTI 2010, Svirin 2008, Gringeri 2006).

12.4.1. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI

Poziom inhibitora po zakończeniu ITI raportowano w jednym badaniu obserwacyjnym (seria przypadków), przeprowadzonym na grupie 3 pacjentów. Autorzy badania raportowali o obniżeniu poziomu inhibitora u wszystkich 3 pacjentów, przy czym szczegółowe informacje podano tylko dla jednego chorego, wskazując, że poziom inhibitora w trakcie ITI zmniejszył się z 6000 BU do 370 BU (Tabela 160).

Tabela 160.
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Zakres
Khair 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	4 mies.	3	Poziom inhibitora spadł u wszystkich 3 pacjentów

12.4.2. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano maksymalnego poziomu inhibitora w trakcie ITI.

12.4.3. Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej

W badaniu Svirin 2008 średnia czasu trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej (eliminacji inhibitora) wynosiła 11,8 tygodnia (Tabela 161).

Tabela 161.
Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Średnia (zakres) [tygodnie]
Svirin 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	bd	6	11,8 (2–25)

12.4.4. Liczba skutecznych ITI

W dwóch badaniach (ObsITI Study 2010, Svirin 2008) przedstawiono dane dotyczące odsetka skutecznych terapii ITI. Dodatkowo w badaniu Gringeri 2006 wspomniano o jednym pacjencie, który został poddany ITI. Tylko w przypadku pracy ObsITI przedstawiono kryteria do oceny skuteczności ITI (Tabela 23).

W badaniu ObsITI stwierdzono skuteczność terapii u 78% pacjentów, przy czym badanie to nie zostało jeszcze zakończone. W badaniu tym odnotowano także, że odsetek częściowo skutecznych ITI wynosi 11%. Tyle samo wynosił również odsetek nieskutecznych ITI. W pracy Svirin 2008 skuteczną ITI stwierdzono u 5 z 6 osób, co stanowi 83% pacjentów (Tabela 162). W pracy Gringeri 2006 podano, że ITI została przeprowadzona z powodzeniem u jednego pacjenta z inhibitorem o wysokim mianie.

Tabela 162.
Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Liczba skutecznych ITI					
ObsITI Study 2010	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	36 mies.	18	77,8% (14/18)
Svirin 2008	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	bd	6	83% (5/6)
Liczba częściowo skutecznych ITI					
ObsITI Study 2010	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	36 mies.	18	11,1% (2/18)
Liczba nieskutecznych ITI					
ObsITI Study 2010	Pacjenci z inhibitorem dla czynnika VIII	ITI	36 mies.	18	11,1% (2/18)

12.5. Jakość życia

Dane z zakresu jakości życia przedstawiono w jednym badaniu włączonym do analizy (Vorobyev 2010), którego celem była ocena jakości życia wg EQ-5D u pacjentów z inhibitorem FVIII. W badaniu porównywano pacjentów poddanych indukcji tolerancji immunologicznej z zastosowaniem Octanate z pacjentami bez indukcji tolerancji immunologicznej.

Jakość życia w obszarze ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania psychicznego oraz w skali VAS oceniona została lepiej u pacjentów poddanych ITI z zastosowaniem Octanate w stosunku do pacjentów bez ITI. Ponadto osoby z grupy poddanej ITI byli bardziej aktywni fizycznie, rzadziej doświadczali krwotoków i byli krócej hospitalizowani.

Niemniej jednak brak danych przed podaniem Octanate (wyjściowo) jest istotnym ograniczeniem wyników.

12.6. Bezpieczeństwo

12.6.1. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem były raportowane w 4 badaniach (Klukowska 2011, Martinowitz 2000, Saez 1999, Tagariello 1999). Zaobserwowano znaczne rozbieżności w odsetku pacjentów doświadczających działań niepożądanych, które wynikają najpewniej z czasu ekspozycji na Octanate. W badaniu o najdłuższym okresie obserwacji (Klukowska 2011), w ramach którego stosowano różne schematy postępowania, przy minimalnym okresie ekspozycji wynoszącym 100 dni, działania niepożądane odnotowano u 87% chorych (w tym 49% związanych z leczeniem). W pozostałych pracach, w których odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi był niższy (od 0% do 15%), nie podano informacji na temat czasu ekspozycji, aczkolwiek biorąc pod uwagę charakter interwencji (profilaktyka okołozabiegowa lub leczenie doraźne) wydaje się, że był znacznie krótszy niż w badaniu Klukowska 2011 (Tabela 136).

Dane z badania Klukowska 2011 wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji odnotowano 183 zdarzenia niepożądane, w tym 19 epizodów związanych ze stosowaniem Octanate (Tabela 164).

Tabela 163.
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Definicja	FU	N	% pacjentów (n/N)
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie dorażne lub leczenie okołozabiegowe	Liczba pacjentów z AEs	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	87% (34/39)
Martinowitz 2000	PTP	Leczenie dorażne, profilaktyka okołozabiegowa	Liczba pacjentów z AE	bd	32	3% (1/32)
Saez 1999	bd	bd	Liczba pacjentów z AEs	bd ^a	15	0% (0/15)
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	Istotne AEs	5–17 dni	14	14% (2/14)

a) w badaniu podano jedynie informację, że okres pomiędzy podaniem kolejnej dawki wynosił 14 dni

Tabela 164.
Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Definicja	FU	N	Liczba zdarzeń
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie dorażne lub leczenie okołozabiegowe	Liczba AEs ogółem	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	183
			Liczba AEs związanych z Octanate			19

12.6.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Ciężkie działania niepożądane raportowano w dwóch badaniach obserwacyjnych (Klukowska 2011, Tagariello 1999). W pierwszym z nich odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim działaniem niepożądanym wynosił 62%, natomiast w drugim nie odnotowano ani jednego zdarzenia niepożądanego. Znaczne rozbieżności pomiędzy wynikami badań związane są najpewniej z różnicami odnośnie czasu ekspozycji na Octanate (Tabela 139).

W badaniu Klukowska 2011, w analizowanym okresie obserwacji, w populacji liczącej 39 chorych odnotowano łącznie 57 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego 16 uznano za prawdopodobnie związane z przyjmowaniem Octanate (Tabela 166).

Tabela 165.
Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Definicja	FU	N	% pacjentów (n/N)
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie doraźne lub leczenie okołozabiegowe	Liczba pacjentów z SAEs	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	62% (24/39)
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	Liczba pacjentów z SAEs	5–17 dni	14	0% (0/14)

Tabela 166.
Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Definicja	FU	N	Liczba zdarzeń
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie doraźne lub leczenie okołozabiegowe	Liczba SAEs	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	57
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie doraźne lub leczenie okołozabiegowe	Liczba SAEs związanych z Octanate	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	16

12.6.3. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych.

12.6.4. Obecność inhibitora dla czynnika VIII

Dane dotyczące liczby pacjentów z obecnością inhibitora raportowano w 5 badaniach, w których stosowano Octanate w profilaktyce, leczeniu doraźnym i okołozabiegowo (Klukowska 2011, Martinowitz 2000, Gringeri 2006, Santagostino 1997, Tagariello 1999). W jednej pracy nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów (Martinowitz 2000), natomiast w pozostałych badaniach inhibitor występował u około 6–10% leczonych. W dwóch badaniach wystąpienie inhibitora odnotowano w pojedynczych przypadkach (Santagostino 1997, Tagariello 1999) (Tabela 143). W obserwacyjnym badaniu retrospektywnym Gringeri 2006 u 3 z 7 pacjentów do rozwoju inhibitora doszło po poważnej operacji, ponadto u 3 pacjentów z tego badania inhibitor zaniknął samoczynnie. Z kolei w pracy Klukowska 2011 inhibitor pojawił się u 4 pacjentów, w tym w 2 przypadkach wzrost poziomu został uznany za istotny klinicznie, a w kolejnych 2 za przejściowy. Inhibitor przejściowy

u jednego pacjenta stopniowo zaniknął po 3 latach terapii doraźnej, natomiast w przypadku 2 innych pacjentów po 2 miesiącach (Tabela 143).

Tabela 167.
Liczba pacjentów stosujących Octanate, u których stwierdzono obecność inhibitora

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Klukowska 2011	PUP	Leczenie doraźne	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	10,3% (4/39)
Martinowitz 2000	PTP	Leczenie doraźne, profilaktyka okołozabiegowa	bd	32	0% (0/32)
Gringeri 2006	PUP, MTP	Profilaktyka, leczenie doraźne, profilaktyka okołozabiegowa	83 (21–1580) ^a	99	7% (7/99)
Santagostino 1997	PUP	bd	12 mies.	19	5% (1/19)
Tagariello 1999	PTP	Profilaktyka okołozabiegowa	5–17 dni	14	7% (1/14)

a) mediana (zakres) dni ekspozycji

12.6.5. Zgony

Tylko w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Klukowska 2011) raportowano dane dotyczące śmiertelności. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (Tabela 168).

Tabela 168.
Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Klukowska 2011	PUP	Profilaktyka, leczenie doraźne lub leczenie okołozabiegowe	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek	39	0% (0/39)

12.6.6. Inne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące liczby określonych działań niepożądanych raportowanych w trakcie stosowania preparatu Octanate (Tabela 147).

W pracy Klukowska 2011 wszystkie zamieszczone poniżej działania niepożądane uznane zostały za ciężkie. Z odnotowanych 23 przypadków serokonwersji HAV, 20 było wynikiem szczepienia. Ponadto w pracy tej najczęściej (>20% pacjentów) raportowano następujące działania niepożądane: zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła. Do innych odnotowanych należały: infekcje górnych dróg oddechowych, odra, ospa wietrzna, biegunka, a także: krwawienia, krwiaki i wylewy krwi do stawu. Nie podano jednak ani liczby pacjentów, ani populacji w odniesieniu do której analizowano wymienione powyżej działania niepożądane.

Tabela 169.
Działania niepożądane u pacjentów stosujących Octanate

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)
Dreszcze	Gringeri 2006	1/99 (1%)
Infekcja w miejscu wkłucia centralnego	Klukowska 2011	1/39 (3%)
Komplikacje okołozabiegowe	Klukowska 2011	0/12 (0%)
Obecność inhibitora FVIII o wysokiej odpowiedzi	Klukowska 2011	1/39 (3%)
Serokonwersja wirusa B19	Klukowska 2011	14/39 (36%) ^a
	Santagostino 1997	5/11 (45%)
Serokonwersja HAV	Klukowska 2011	23/57 (59%) ^a
Serokonwersja HIV	Santagostino 1997	0/11 (0%)
Serokonwersja HCV	Santagostino 1997	0/11 (0%)
Serokonwersja HBV	Santagostino 1997	0/11 (0%)
Serokonwersja wirusów	Martinowitz 2000	0/32 (0%)
Wysypka	Gringeri 2006	1/99 (1%)
Zapalenie żył w miejscu wkłucia	Tagariello 1999	2/15 (13%)
Złe samopoczucie / zmęczenie	Martinowitz 2000	1/32 (3%)

a) w badaniu raportowano liczbę zdarzeń, jednak przyjęto, że u jednego pacjenta serokonwersja może się pojawić tylko raz.

12.7. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Profilaktyka długoterminowa

Skuteczność hemostatyczną Octanate stosowanego w profilaktyce długoterminowej określono jako doskonałą u 99,9% pacjentów. Średnia dawka pojedynczej infuzji preparatu Octanate w ramach profilaktyki wynosiła około 28,5 (6,5) IU/kg w trakcie 34,3 (25,5) dnia.

Nie oceniano częstości i liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami w ramach profilaktyki długoterminowej Octanate.

Tabela 170.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N / liczba zdarzeń	
Skuteczność hemostatyczna	doskonała	% zdarzeń	99,9%	1224
Dawka preparatu	średnia (SD) IU/kg/mies.	28,5 (6,5)	37	
GRADE	niski			

Profilaktyka okołozabiegowa

Nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych, nie było również konieczności dodatkowych infuzji preparatu. Średnia utrata krwi podczas zabiegów wynosiła 644 ml. Odpowiedź hemostatyczną w profilaktyce okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Octanate oceniono jako doskonałą w 100% przypadków.

Nie raportowano liczby infuzji ani liczby jednostek preparatu Octanate w profilaktyce okołozabiegowej.

Tabela 171.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce okołozabiegowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zabiegów	
Utrata krwi podczas zabiegu	liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatu	0%	14	
	liczba pacjentów, u których pojawiły się krwawienia pooperacyjne	0%	14	
	inne	średnia (zakres) w ml	644 (350–1800) ^a	N = 8
Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa	doskonała	% zdarzeń	100%	114
Dawka preparatu	średnia (zakres) IU/kg/tydz.	422 (247–902) ^b	14	
Dawka preparatu w poważnych interwencjach chirurgicznych	średnia (SD) IU/kg/dobę	62,6 (23,9)	14	
Dawka preparatu w zabiegach mniejszych	średnia (SD) IU/kg/dobę	63,3 (35,4)	14	
GRADE	niski			

a) utrata krwi w ml [średnia (zakres)]; b) [średnia (zakres)]

Leczenie dorażne

Średnia dawka preparatu Octanate w leczeniu doraźnym wynosiła około 30 IU/kg na krwawienie. Skuteczność hemostatyczną Octanate stosowanego w ramach leczenia doraźnego określono jako doskonałą w przypadku 99,7% epizodów krwawienia.

Nie raportowano częstości i liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami.

Tabela 172.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w leczeniu doraźnym

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	Liczba zdarzeń
Doskonała odpowiedź hemostatyczna	% zdarzeń	99,7%	1490
Dawka preparatu	średnia dawka na krwawienie [IU/kg]	30	1490
GRADE	niski		

Indukcja tolerancji immunologicznej

Średnio u 79,1% pacjentów ITI została określona jako skuteczna. Czas konieczny do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 11,8 tygodnia. W jednym badaniu przeprowadzonym na małej próbie (N = 3) raportowano spadek poziomu inhibitora u wszystkich pacjentów po zakończeniu ITI.

Tabela 173.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w ITI

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Poziom inhibitora po zakończeniu ITI	liczba pacjentów	poziom inhibitora spadł u wszystkich 3 pacjentów	3
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji	średnia (zakres) w tyg.	11,8 (2 – 25)	6
Ocena skuteczności ITI	skuteczne ogółem	79,1 (77,8%–83) ^a	24
	częściowo skuteczne	11,1%	18
	nieskuteczne	11,1%	18
GRADE	niski		

a) średnia (zakres)

Jakość życia

Jakość życia w obszarze ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania psychicznego oraz oceniana za pomocą skali VAS była oceniona lepiej u pacjentów poddanych ITI z zastosowaniem Octanate

w stosunku do pacjentów bez ITI. W grupie stosujących ITI pacjenci byli bardziej aktywnie fizycznie, mieli mniej krwotoków i mniejszą liczbę dni hospitalizacji. Niemniej jednak brak wyników przed podaniem Octanate (wyjściowo) jest istotnym ograniczeniem wyników.

Profil bezpieczeństwa

Wydaje się, że preparat Octanate charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 37% pacjentów, przy czym w najdłuższym badaniu odsetek pacjentów z krwawieniami był najwyższy i wynosił 87%. Średnia częstość działań niepożądanych przypadająca na pacjenta wynosiła 4,7, w tym około 10% (0,49 epizodu/pacjenta) stanowią zdarzenia związane z leczeniem.

W jednym z badań dotyczącym profilaktyki krwawień ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 62% chorych, w innym badaniu dla leczenia doraźnego nie odnotowano żadnego krwawienia. W badaniu dotyczącym profilaktyki krwawień wśród 39 pacjentów odnotowano 57 ciężkich zdarzeń niepożądanych (1,46/pacjenta), w tym 16 (0,41/pacjenta) związanych z Octanate. Odsetek pacjentów, u których wystąpił inhibitor FVIII, wahał się od 0% do 10,3% (średnio 6%). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W dwóch badaniach odnotowano serokonwersję związaną z wirusem B19, w tym w jednym u 5 z 11 pacjentów (45%), natomiast w drugim u 14 z 39 pacjentów (36%; 14 na 16 zdarzeń niepożądanych określonych jako ciężkie i związane z Octanate).

Tabela 174.
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Octanate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N	
Działania niepożądane	Ogółem	% pacjentów	37% (0% do 87%)	100
		liczba zdarzeń (l.zdarzeń/pacjenta)	183 (4,7)	39
		liczba zdarzeń związanych z leczeniem (liczba zdarzeń/pacjenta)	19 (0,49)	39
Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	% pacjentów	45% (0% do 62%)	53
		liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	57 (1,46)	39
	Związane z Octanate	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	16 (0,41)	39
Inhibitory	% pacjentów	6% (0% do 10,3)	203	
Zgony	% pacjentów	0%	39	
GRADE	niski			

13. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA IMMUNATE

13.1. Profilaktyka długoterminowa

13.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W odnalezionym badaniu nie oceniano skuteczności hemostatycznej profilaktyki długoterminowej.

13.1.2. Częstość krwawień

W badaniu Nemes 2008 mediana liczby krwawień wahała się od 0 do 10 w ciągu miesiąca (Tabela 175).

Tabela 175.
Częstość krwawień raportowanych u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń
Mediana (zakres) liczby krwawień/miesiąc					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	0 (0–10)

a) zakres czasu [mies.] profilaktyki długoterminowej.

13.1.3. Liczba krwawień

W pracy Nemes 2008 odnotowano łącznie 71 epizodów krwawień, które wystąpiły u 22 pacjentów w trakcie nierandomizowanej fazy badania (Tabela 176).

Tabela 176.
Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń
Liczba zdarzeń ogółem					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	71

a) zakres czasu [mies.] profilaktyki długoterminowej.

Spośród 71 krwawień 24 epizody były spowodowane urazami, 32 krwawienia uznano za spontaniczne, natomiast w przypadku 15 epizodów przyczyna pozostała nieznana. Spośród 71 epizodów aż 10 (14%) krwawień odnotowano u jednego pacjenta z artropatią, który wcześniej

pozostawał na leczeniu doraźnym. W badaniu nie określano lokalizacji krwawień, wskazano jedynie, że u pacjentów doświadczających kilku krwawień wylew pojawił się w co najmniej jednym stawie. Jedenaście krwawień spontanicznych i cztery o nieznannej etiologii pojawiły się po 49–63 godz. od infuzji (Tabela 177).

Tabela 177.
Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień pourazowych					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	24/71 (34%)
Liczba krwawień spontanicznych					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	32/71 (45%)
Liczba krwawień o niezidentyfikowanej etiologii					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	15/71 (21%)

a) zakres czasu [mies.] profilaktyki długoterminowej

13.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu Nemes 2008 w okresie stosowania Immunate w ramach profilaktyki krwawienia wystąpiły u 22 (45%) pacjentów. Uwzględniając etiologię zdarzenia, krwawienia spowodowane urazami odnotowano u 13 pacjentów, spontaniczne również u 13 pacjentów, natomiast o nieznannej etiologii u 8 pacjentów (Tabela 178).

Tabela 178.
Liczba pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Immunate, u których wystąpiły krwawienia

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	n/N (%)
Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem					
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	22/49 (45%)

a) zakres czasu [mies.] profilaktyki długoterminowej

13.1.5. Dawka preparatu Immunate

Mediana dawki miesięcznej przypadającej na 1 pacjenta stosującego profilaktykę preparatem Immunate wynosiła 351 IU/kg (Tabela 179).

Tabela 179.
Dawka Immunate w profilaktyce długoterminowej

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Mediana dawki (zakres)/mies. [IU/kg]
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka	0,1–5,2 ^a	49	351 (204–553)

a) zakres czasu [mies.] profilaktyki długoterminowej

13.2. Profilaktyka okołozabiegowa

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej preparatu Immunate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z hemofilią typu A. W badaniu Nemes 2008 raportowano jedynie, że w okresie obserwacji u jednego pacjenta konieczne było przeprowadzenie zabiegu stomatologicznego, który wykonano w osłonie preparatu Immunate (infuzja przed i po zabiegu). Autorzy nie podali jednak zastosowanej dawki. Substytucja w czasie zabiegu nie była konieczna.

13.3. Leczenie dorażne

13.3.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu Nemes 2008 do oceny skuteczności hemostatycznej preparatu Immunate w leczeniu doraźnym zastosowano 4-stopniową skalę (CER) oraz skalę opracowaną specjalnie dla potrzeb badania (ES). Ocenę skuteczności hemostatycznej przeprowadzono w odniesieniu do liczby krwawień dostawowych.

Odsetek interwencji z zastosowaniem preparatu Immunate, których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą w skali CER wynosił 96%, natomiast odsetek interwencji z oceną zadowalającą w tej skali wynosił 4%. Nie zaobserwowano braku odpowiedzi (Tabela 180).

Tabela 180.
Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Immunate w leczeniu doraźnym wg skali CER

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną ocena / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna doskonała					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	28% (142/505)
Odpowiedź hemostatyczna dobra					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	68% (343/505)
Odpowiedź hemostatyczna zadowalająca					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	4% (20/505)
Brak odpowiedzi na leczenie					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	0% (0/505)

Ocena skuteczności hemostatycznej przeprowadzona z wykorzystaniem skali ES wskazuje, że w przypadku 99% interwencji uzyskano ocenę dobrą lub doskonałą, natomiast ocenę zadowalającą odnotowano w 1% przypadków. Nie zaobserwowano braku odpowiedzi (Tabela 181).

Tabela 181.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym wg skali ES

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Odsetek zdarzeń (l. interwencji z daną oceną / liczba interwencji ogółem)
Odpowiedź hemostatyczna doskonała					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	93% (470/505)
Odpowiedź hemostatyczna dobra					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	6% (30/505)
Odpowiedź hemostatyczna zadowalająca					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	1% (5/505)
Brak odpowiedzi na leczenie					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	0% (0/505)

13.3.2. Częstość krwawień

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o częstości krwawień w trakcie leczenia doraźnego z zastosowaniem Immunate.

13.3.3. Liczba krwawień

W pracy Nemes 2008 u 47 pacjentów włączonych do badania stwierdzono łącznie 623 krwawienia. Zdecydowana większość epizodów określona została jako krwawienia niegroźne (97%), natomiast krwawienia rozległe stanowiły tylko 3% wszystkich epizodów. Nie odnotowano żadnego przypadku krwawienia zagrażającego życiu lub ukwieniu kończyn dolnych (Tabela 182).

W badaniu przedstawiono również dane na temat liczby krwawień z podziałem na lokalizację. Krwawienia dostawowe stanowiły 81%, krwawienia do tkanek miękkich stanowiły w przypadku tkanki mięśniowej 15%, a w przypadku pozostałych pozostałych 3%. Krwawienia do jam ciała występowały najrzadziej (1%; Tabela 183).

Wyniki odnoszące się do skuteczności leczenia doraźnego wskazują, że pojedyncza infuzja Immunate okazała się wystarczająca do opanowania 89% epizodów krwawień, natomiast 7% krwawień wymagało 2 infuzji preparatu (Tabela 184).

Tabela 182.
Liczba krwawień u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień ogółem					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	623/623 (100%)
Liczba krwawień niegroźnych					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	604/623 (97%)
Liczba krwawień rozległych					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	19/623 (3%)

Tabela 183.
Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień do tkanek miękkich mięśni					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	93/623 (15%)
Liczba krwawień do innych tkanek miękkich					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	19/623 (3%)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień dostawowych					
Nemes 2008	PTP	Leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	505/623 (81%)
Liczba krwawień do jam ciała					
Nemes 2008	PTP	Leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	6/623 (1%)

Tabela 184.
Liczba krwawień w podziale na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu dorażnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń)
Liczba krwawień wymagających 1 infuzji					
Nemes 2008	PTP	Leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	554/623 (89%)
Liczba krwawień wymagających 2 infuzji					
Nemes 2008	PTP	Leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	44/623 (7%)

13.3.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu Nemes 2008 krwawienia ogółem odnotowano u 47 pacjentów leczonych doraźnie spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania (Tabela 185).

Tabela 185.
Liczba pacjentów stosujących Immunate w leczeniu dorażnym, u których wystąpiły krwawienia

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	n/N (%)
Nemes 2008	PTP	Leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	56	47/56 (84%)

13.3.5. Dawka preparatu Immunate

W badaniu Nemes 2008 raportowano wyłącznie średnią dawkę preparatu, nie przedstawiono danych dotyczących liczby infuzji oraz liczby zastosowanych jednostek.

Średnia dawka leku podawana w trakcie epizodu krwawienia wynosiła 29,6 IU/kg. Największej dawki leku wymagała terapia krwawień w obrębie jam ciała (średnio 90,4 IU/kg), natomiast dla krwawień

dostawowych średnia dawka wynosiła 29,0 IU/kg. W badaniu podano ponadto, że w trakcie wystąpienia epizodu krwawienia konieczne było podanie od 1 do 18 infuzji (Tabela 186).

Tabela 186.
Średnia dawka Immunate w leczeniu doraźnym

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	Wynik
Średnia dawka na krwawienie [IU/kg]					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	29,6 IU/kg
Średnia dawka na krwawienie dostawowe [IU/kg]					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	29,0 IU/kg
Średnia dawka na krwawienie w obrębie jam ciała [IU/kg]					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	47	90,4 IU/kg
Zakres liczby infuzji					
Nemes 2008	PTP	Leczenie doraźne	≥27 tyg. lub 50 ED	5	1–18

13.4. Indukcja tolerancji immunologicznej

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności preparatu Immunate w indukcji tolerancji immunologicznej.

13.5. Jakość życia

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie na temat wpływu stosowania Immunate na jakość życia pacjentów.

13.6. Bezpieczeństwo

13.6.1. Działania niepożądane

Działania niepożądane raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów, niezależnie od schematu. Występowanie działań niepożądanych ogółem (78 zdarzeń) odnotowano u 23 (41%) pacjentów. Tylko w jednym przypadku dotyczącym łagodnego bólu w miejscu wkłucia, stwierdzono prawdopodobny związek z leczeniem (Tabela 187).

Tabela 187.
Występowanie działań niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Immunate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Nemes 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	56	41% (23/56)

13.6.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

W badaniu Nemes 2008 przedstawiono dane na temat działań niepożądanych z uwzględnieniem ich stopnia ciężkości. Spośród wszystkich 78 epizodów 5 zdarzeń określono jako ciężkie, przy czym nie podano liczby pacjentów, których one dotyczyły. W opinii badaczy żadne z ciężkich działań niepożądanych nie było związane z leczeniem. Wśród ciężkich działań niepożądanych wyróżniono: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, krwawy stolec, złamanie obojczyka, zabieg chirurgiczny, lęk przed ciałem obcym (Tabela 188).

Pozostałe zdarzenia niepożądane (tj. inne niż ciężkie) uznano za łagodne (64%) lub umiarkowane (32%). Tylko w jednym przypadku działanie niepożądane oceniono jako poważne (ostrzy ból zęba trwający 15 min).

Tabela 188.
Działania niepożądane u pacjentów stosujących Immunate z uwzględnieniem stopnia ciężkości

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Definicja	FU	N	Liczba zdarzeń / liczba AE ogółem (%)
Nemes 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	Ciężkie AEs	≥27 tyg. lub 50 ED	56	5/78 (6%)
Nemes 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	Łagodne AEs		56	47/73 (64%)
Nemes 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	Umiarkowane AEs		56	25/73 (34%)
Nemes 2011	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	Poważne AEs		56	1/73 (2%)

13.6.3. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

W badaniu Nemes 2008 nie stwierdzono przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Tabela 189).

Tabela 189.
Liczba pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych w trakcie stosowania Immunate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	N	FU	% pacjentów (n/N)
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	56	0% (0/56)

13.6.4. Obecność inhibitora dla czynnika VIII

W pracy Nemes 2008 nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów podczas 2646 łącznej liczny dni ekspozycji na leczenie (Tabela 190).

Tabela 190.
Liczba pacjentów stosujących Immunate, u których stwierdzono obecność inhibitora

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	2646 ED	56	0% (0/56)

13.6.5. Zgony

W badaniu Nemes 2008 nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu (Tabela 191).

Tabela 191.
Liczba zgonów raportowanych w badaniach dla Immunate

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	FU	N	% pacjentów (n/N)
Nemes 2008	PTP	Profilaktyka lub leczenie dorażne	≥27 tyg. lub 50 ED	56	0% (0/56)

13.6.6. Inne działania niepożądane

Z wyjątkiem wspomnianej już reakcji w miejscu wkłucia, nie raportowano innych działań niepożądanych mających związek z leczeniem. Nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z otrzymywaną terapią nie były obserwowane u żadnego pacjenta włączonego do badania (Tabela 192).

Tabela 192.
Działania niepożądane u pacjentów stosujących Immunate

Działanie niepożądane	Badanie	FU	n/N (%)
Reakcja w miejscu wkłucia	Nemes 2008	≥27 tyg. lub 50 ED	1/56 (2%)
Nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z terapią	Nemes 2008	≥27 tyg. lub 50 ED	0/56 (0%)

13.7. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Profilaktyka długoterminowa

U pacjentów stosujących profilaktykę preparatem Immunate mediana miesięcznej częstości krwawień wynosiła 0, a zakres od 0 do 10. W sumie krwawienia odnotowano u 45% pacjentów. Spośród ogólnej liczby 71 epizodów krwotocznych zdarzenia pourazowe stanowiły 34%, spontaniczne – 45%, a o niezidentyfikowanej etiologii – 21%. W badaniu nie określano lokalizacji krwawienia, niemniej jednak wskazano, że u pacjentów, u których wystąpiło kilka krwawień, wylew pojawił się w co najmniej jednym stawie. Średnia dawka preparatu Immunate w profilaktyce wynosiła około 351 IU/kg na jeden miesiąc.

Nie oceniano skuteczności hemostatycznej profilaktyki preparatem Immunate.

Tabela 193.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w profilaktyce długoterminowej

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik*	N / liczba zdarzeń	
Częstość krwawień	ogółem	mediana (zakres) epizodów / mies.	0 (0–10)	49
	pourazowych		34%	71
Liczba krwawień	spontanicznych	odsetek zdarzeń	45%	71
	nieznanej etiologii		21%	71
Liczba pacjentów z krwawieniami	ogółem	odsetek pacjentów	45%	49
Dawka preparatu		mediana (zakres) IU/kg/mies.	351 (204–553)	49
GRADE	niski			

Profilaktyka okołozabiegowa

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate w profilaktyce okołozabiegowej. U jednego pacjenta ze wskazaniem do interwencji stomatologicznej przed i po zabiegu stosowano preparat Immunate, jednak autorzy badania nie podali bliższych informacji na ten temat.

Leczenie dorażne

W analizowanym okresie u 47 pacjentów leczonych odnotowano 623 epizody krwawień, przy czym zdecydowana większość miała charakter niegroźny (97%). Pod względem lokalizacji najczęściej występowały krwawienia dostawowe (81%) oraz do mięśni (15%), natomiast rzadziej do innych tkanek miękkich oraz do jam ciała. W większości przypadków do zatrzymania krwawienia wystarczyło podanie pojedynczej infuzji (89%), w 7% konieczne były 2 infuzje. Średnia dawka preparatu Immunate w leczeniu doraźnym pojedynczego krwawienia wynosiła 29,6 UI/kg, najwyższej dawki wymagała terapia krwawień do jam ciała (90,4 IU/kg na krwawienie). Skuteczność hemostatyczną Immunate w leczeniu doraźnym oceniono tylko dla krwawień dostawowych. Ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 96% krwawień w skali CER oraz w przypadku 99% krwawień w skali ES.

Tabela 194
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w leczeniu doraźnym

	Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	Liczba zdarzeń	
	Liczba krwawień	ogółem		623	
		liczba zdarzeń		N = 47	
Krwawienia	z uwzględnieniem stopnia ciężkości	niegroźne		97%	
		rozległe	% zdarzeń	3%	
	z uwzględnieniem lokalizacji	do mięśni		15%	623
		do innych tkanek miękkich		3%	623
		dostawowe	% zdarzeń	81%	623
		do jam ciała		1%	623
	z uwzględnieniem liczby niezbędnych infuzji do ustąpienia	1 infuzja		89%	623
		2 infuzji	% zdarzeń	7%	623
	Odpowiedź hemostatyczna wśród pacjentów z krwawieniami dostawowymi (skala CER)	doskonała		28%	505
		dobra	% zdarzeń	68%	505
zadowalająca			4%	505	

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	Liczba zdarzeń
Odpowiedź hemostatyczna wśród pacjentów z krwawieniami dostawowymi (skala ES)	doskonała		93%	505
	dobra	% zdarzeń	6%	505
	zadawalająca		1%	505
Średnia dawka preparatu	ogółem	IU/kg	29,6 IU/kg	623
	krwawienie dostawowe	IU/kg	29,0 IU/kg	505
	krwawienie do jam ciała	IU/kg	90,4 IU/kg	623
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

W odnalezionym badaniu nie raportowano danych odnośnie skuteczności preparatu Immunate w indukcji tolerancji immunologicznej.

Profil bezpieczeństwa

Działania niepożądane występowały średnio u 41% pacjentów. Spośród wszystkich 78 działań niepożądanych (1,4 epizodu/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.

Tabela 195.
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Immunate

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	N
Działania niepożądane ogółem	ogółem	% pacjentów	41%	56
	związane z Immunate		2%	56
	ogółem	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	78 (1,4)	56
	związane z Immunate		1 (0,02)	56
Ciężkie działania niepożądane	ogółem	liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	5 (0,09)	78 ^a
	związane z Immunate	% zdarzeń	0%	78 ^a

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Utrata z powodu działań niepożądanych	% pacjentów	0%	56
Wystąpienie inhibitora	% pacjentów	0%	56
Zgony	% pacjentów	0%	56
GRADE	niski		

a) liczba zdarzeń

14. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA PROFILAKTYKI Z LECZENIEM DORAŻNYM

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych (ESPRIT, Manco-Jonson 2007) ukierunkowanych na ocenę porównawczą profilaktyki i leczenia doraźnego. [160, 161] W badaniu ESPRIT przez pierwszy okres badania stosowano Recombinate, natomiast później Advate. W badaniu Manco-Jonson 2007 stosowano Kogenate Bayer i Kogenate, przy czym decyzja o rodzaju otrzymywanego preparatu pozostaje niejasna. W żadnej z prac dane nie zostały zaprezentowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności poszczególnych preparatów, z tego też względu nie spełniały one kryteriów kwalifikacji do głównej analizy klinicznej. Jednocześnie z uwagi na fakt, że są badania RCT, w których analizowano skuteczność tych preparatów, są ograniczone ilościowo lub niedostępne, zdecydowano o przedstawieniu najistotniejszych wyników obu badań.

14.1. Advate/Recombinate

Badanie ESPRIT zaprojektowane zostało jako wielośrodkowa, randomizowana próba kliniczna w schemacie grup równoległych. Pacjentów przydzielano w sposób losowy do ramienia z leczeniem doraźnym lub terapią profilaktyczną. Ze względu na charakter ocenianych interwencji w badaniu nie zastosowano zaślepiania. Metodę wygenerowania kodu randomizacyjnego opisano w sposób prawidłowy. W badaniu deklarowano analizę ITT, w rzeczywistości jednak wyniki ewaluowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Utrata pacjentów z badania oraz jej przyczyny zostały opisane w prawidłowy sposób. Jakość badania oceniono jako umiarkowaną w skali Jadad (3/5 możliwych punktów).

Populację docelową stanowiły dzieci w wieku 1-7 lat z wrodzoną, ciężką hemofilią typu A niepowikłaną inhibitorem. Łącznie do badania zrekrutowano 45 pacjentów. Początkowo u wszystkich pacjentów (zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu doraźnym) stosowano Recombinate, jednakże w trakcie badania preparat ten został wycofany z rynku (we Włoszech), wówczas zmieniono preparat na Advate. Stosowana pojedyncza dawka wynosiła 25 IU/kg. W schemacie profilaktycznym podawana była 3 razy w tygodniu, co drugi dzień, z możliwością dostosowywania do indywidualnej odpowiedzi na leczenie, w terapii doraźnej natomiast w momencie wystąpienia epizodu krwotocznego. W razie konieczności w leczeniu doraźnym istniała możliwość zastosowania wyższej dawki. Okres obserwacji wynosił 82,5 miesiąca (mediana).

Wyniki badania ESPRIT wskazują, że stosowanie regularnej terapii substytucyjnej zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do uzyskania znamiennej statystycznie korzyści zdrowotnych odnośnie:

- odsetka pacjentów, u których średnia roczna częstość krwawień dostawowych wyniosła <1,
- odsetka pacjentów ze zmianami artropatycznymi,
- mniejszej progresji zmian radiologicznych u pacjentów z artropatią wyrażoną za pomocą punktacji Petterssona,
- mniejszej liczby krwawień ogółem oraz krwawień dostawowych.

W trakcie terapii profilaktycznej oraz doraźnej stosowano jednakową średnią dawkę preparatu, przy czym łączna liczba jednostek podanych pacjentom z ramienia profilaktyki była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej doraźnie ($p < 0,01$). U 10 z 21 pacjentów leczonych w sposób regularny (z wyjątkiem jednego), zaszła konieczność założenia stałego dostępu żylnego. Sześciu spośród tych pacjentów raportowało infekcje w miejscu insercji pompy.

Jakość życia nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do większości domen z kwestionariusza Haemo-QOL, z wyjątkiem kategorii oceniającej wpływ choroby na funkcjonowanie życia rodzinnego, w której istotnie statystycznie lepsze wyniki uzyskali pacjenci poddani profilaktyce ($p < 0,029$).

Inhibitor rozwinął się łącznie u 5 pacjentów, w tym 3 leczonych profilaktycznie oraz 2 leczonych doraźnie. U żadnego pacjenta nie wystąpiło krwawienie zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji.

W obu porównywanych grupach liczba pacjentów przedwcześnie kończących udział w badaniu była jednakowa ($n = 9$). Wśród przyczyn przerywania terapii wymienione zostały: wytworzenie inhibitora, odmowa dalszego uczestnictwa, brak otrzymania przypisanego leczenia, utrata z okresu obserwacji.

Tabela 196.
Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Recombinate/Advate okresie obserwacji wynoszącym 82,5 mies. (na podstawie badania ESPRIT)

Punkt końcowy (jednostka)		Profilaktyka	Leczenie doraźne	Wyniki analizy statystycznej P vs LD	
Średnia roczna częstość krwawień dostawowych <1 (% pacjentów)		11/21 (52%)	4/19 (21%)	RR = 2,49 [0,95; 6,51] NNT = 3,19 [1,68; 31,44]	$p < 0,05$
	Obecność artropatii hemofilowej (% pacjentów)	Analiza mITT	6/21 (29%)	14/19 (74%)	RR = 0,39 [0,19; 0,80] NNT = 2,22 [1,37; 5,73]
	Analiza PP	0/21 (0%)	5/19 (26%)	RR = 0,08 [0,005; 1,40] NNH = 3,80 [2,09; 21,06]	NS
Ocena zmian radiologicznych wg Petterssona (mediana [zakres]) ^a		5 [3-14]	8 [2-12]	ND	$p < 0,05$
Liczba krwawień ogółem (średnia/pacjenta)	Analiza mITT	37,9	82,4	MD = -44,50 [-78,36; -10,64]	$p < 0,01$
	Analiza PP	5,0	24,9	MD = -19,90 [-35,04; -4,76]	$p < 0,01$

Punkt końcowy (jednostka)	Profilaktyka	Leczenie dorażne	Wyniki analizy statystycznej P vs LD		
Liczba krwawień dostawowych (średnia/pacjenta)	Analiza mITT	14,7	40	MD = -25,30 [-44,55; -6,05]	p < 0,01
	Analiza PP	2,48	12,42	MD = -9,94 [-17,50; -2,38]	p < 0,01
Średnia dawka (IU/kg/infuzję)	31,7	31,7		ND	NS
Liczba jednostek ogółem	13 477 251	5 749 085		ND	p < 0,01
Konieczność założenia dostępu żylnego (% pacjentów)	10/21 (47,6%)	0/19 (0%)		RR = 19,09 [1,19; 305,17] NNH = 2,10 [1,41; 4,07]	IS
Obecność inhibitora	3/21 (14,3%)	2/19 (10,5%)		RR = 1,36 [0,25; 7,27] NNH = NS	NS
Utrata z badania ogółem	9/23 (39%)	9/22 (41%)		RR = 0,96 [0,47; 1,96] NNH = NS	NS

PP – analiza per protocol; mITT – analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia
a) w odniesieniu do pacjentów z artropatią hemofilową

14.2. Kogenate Bayer/Kogenate

Badanie Manco-Jonson 2007 zaprojektowane zostało w charakterze wielośrodkowej, prospektywnej, randomizowanej próby klinicznej w układzie grup równoległych. Ze względu na charakter ocenianych interwencji w badaniu nie zastosowano zaślepienia próby, wprowadzono natomiast zaślepioną analizę danych. Kod randomizacyjny, decydujący o przydziale pacjentów do poszczególnych ramion, został wygenerowany w prawidłowy sposób. Pacjentów stratyfikowano ze względu na ośrodek, w jakim byli rekrutowani. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego deklarowano analizę w odniesieniu do wszystkich zakwalifikowanych pacjentów (ITT), pozostałe punkty analizowano w odniesieniu do pacjentów, których leczono zgodnie z protokołem i którzy nie zakończyli przedwcześnie udziału w badaniu. Utratę z badania oraz jej przyczyny opisano w prawidłowy sposób. Jakość badania oceniono jako umiarkowaną w skali Jadad (3/5 możliwych punktów).

Populację docelową stanowili pacjenci poniżej 30 mies. życia z wrodzoną umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A niepowikłaną inhibitorem. Kryteria kwalifikacji zakładały nie więcej niż 2 wcześniejsze epizody krwotoczne do stawów oraz brak zwyrodnienia stawów. Łącznie randomizacji poddanych zostało 65 pacjentów. W badaniu stosowano Kogenate Bayer lub Kogenate (wyniki przedstawione łącznie). Dawka preparatu stosowanego w profilaktyce wynosiła 25 IU/kg co drugi dzień. W leczeniu dorażnym krwawień dostawowych stosowano dawki 40 IU/kg w momencie wystąpienia incydentu krwotocznego, a następnie 20 IU/kg przez co najmniej dwa kolejne dni (maksymalnie do 4 tyg.). Wszystkie pozostałe incydenty krwotoczne leczono zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. Pacjentów obserwowano do osiągnięcia 6 r.ż. Okres obserwacji wynosił 49 miesięcy (średnia).

Analiza najważniejszych wyników badania wykazała, że profilaktyka krwawień w porównaniu z leczeniem dorażnym wiąże się z uzyskaniem istotnych statystycznie korzyści zdrowotnych odnośnie:

- braku zmian w strukturze ocenianych stawów w obrazie MRI,
- liczby krwawień o dowolnej etiologii w przeliczeniu na pacjenta/rok,
- liczby krwawień dostawowych w przeliczeniu na pacjenta/rok (Tabela 197).

Ze stosowaniem profilaktyki wiązało się istotnie statystycznie większe zużycie stosowanych preparatów. Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów wymagających założenia stałego dostępu żylnego. Liczba infekcji jaka wystąpiła po założeniu dostępu była jednakowa w obu ramionach (n = 6).

Badanie zgodnie z protokołem (do osiągnięcia 6 r.ż) ukończyło 27/32 pacjentów z grupy otrzymującej profilaktykę oraz 22/33 pacjentów z grupy leczonej doraźnie. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wśród przyczyn przedwczesnego przerwania udziału w badaniu wymieniono w grupie profilaktyki: obecność inhibitora o wysokim mianie (n = 2), uszkodzenie stawów (n = 1), w dwóch przypadkach nie podano informacji o przyczynach utraty. W grupie leczonej doraźnie utrata spowodowana była: zagrażającymi życiu krwotokami (n = 3), uszkodzeniem stawów (n = 6), utratą z okresu obserwacji (n = 1), w jednym przypadku nie podano informacji o przyczynach wykluczenia.

Tabela 197.

Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Kogenate Bayer/Kogenate w 49-mies. okresie obserwacji (na podstawie badania Manco-Jonson 2007)

Punkt końcowy (miara efektu)	Profilaktyka	Leczenie dorażne	Wyniki analizy statystycznej P vs LD	p
Brak zmian w strukturze stawów w badaniu MRI (% pacjentów)	25/27 (93%)	16/29 (55%)	RB = 1,68 [1,19; 2,37] NNT = 2,67 [1,72; 5,95]	0,002
Brak zmian w strukturze stawów w badaniu RTG (% pacjentów)	27/28 (96%)	22/27 (81%)	RB = 1,18 [0,98; 1,44] NNH = NS	0,10
Liczba krwawień dostawowych (średnia/pacjenta/rok)	0,63 (1,35)	4,89 (3,57)	MD = -4,26 [-5,56; -2,96]	<0,001
Liczba krwawień ogółem (średnia/pacjenta/rok)	3,27 (6,24)	17,69 (9,25)	MD = -14,42 [-18,25; -10,59]	<0,001
Liczba infuzji (średnia)	653 (246)	187 (100)	MD = 466,00 [374,19; 557,81]	<0,001
Liczba jednostek ogółem (IU)	352793 (150,454)	113237 (65,494)	MD = 23956 [18224; 29627]	<0,001
Konieczność założenia dostępu żylnego (% pacjentów)	29/32 (91%)	25/33 (76%)	RR = 1,20 [0,96; 1,49] NNH = NS	0,19
Obecność inhibitora (% pacjentów)	2/32 (6%)	0/33 (0%)	RR = 5,15 [0,26; 103,30] NNH = NS	0,24
Ciężkie krwawienia zagrażające życiu (% pacjentów)	0/32 (0%)	3/33 (9%)	RR = 0,15 [0,01; 2,74] NNH = NS	0,24

Punkt końcowy (miara efektu)	Profilaktyka	Leczenie dorażne	Wyniki analizy statystycznej P vs LD	p
Liczba hospitalizacji (średnia/pacjenta)	1,70 (8,03)	0,47 (0,85)	MD = 1,23 [-1,57; 4,03]	0,90
Utrata z badania ogółem	5/32 (16%)	11/33 (33%)	RR = 0,47 [0,18; 1,20] NNH = NS	bd

14.3. Podsumowanie

Wyniki obu prac wskazują, że stosowanie długoterminowej profilaktyki krwawień u dzieci zamiast postępowania dorażnego zmniejsza w sposób istotny statystycznie ryzyko wystąpienia krwawień o dowolnej etiologii oraz krwawień dostawowych. W efekcie w grupie tej istotnie statystycznie rzadziej obserwowano również zwyrodnienia stawów.

W badaniu ESPRIT obserwowano, że w grupie otrzymującej profilaktykę w porównaniu z leczeniem dorażnym istotnie statystycznie częściej zachodziła konieczność zakładania stałego dostępu żylnego. Obserwacje te nie zostały potwierdzone w badaniu Manco-Jonson 2007, w którym porównywalny odsetek dzieci został poddany procedurze założenia dostępu żylnego. Nie obserwowano poważnych krwotoków zagrażających życiu u żadnego pacjenta leczonego profilaktycznie (ESPRIT, Manco-Jonson 2007), podczas gdy w grupie dorażnej obserwowano 3 takie przypadki, prowadzące do konieczności przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu (Manco-Jonson 2007).

Nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka wykształcenia się inhibitora.

15. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Oprócz analizy bezpieczeństwa opartej na wynikach odnalezionych badań klinicznych, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa osoczo pochodnych i rekombinowanych koncentratów czynnika VIII. W tym celu przeszukano strony internetowe europejskiej (EMA – European Medicines Agency) oraz amerykańskiej agencji leków (FDA – Food and Drug Administration), a także stronę internetową agencji brytyjskiej (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) i australijskiej (TGA – Therapeutic Goods Administration) oraz stronę Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB). W niniejszej analizie uwzględniono również dostępne opisy przypadków, raportujące o działaniach niepożądanych oraz wyniki prac poglądowych ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa terapii substytucyjnej.

W wyniku uzupełniającego przeszukania literatury odnaleziono łącznie 11 dokumentów, w tym: 2 prace zbiorcze dedykowane ocenie bezpieczeństwa koncentratów krzepnięcia FVIII (1 badanie obserwacyjne, 1 raport EMA), 4 dokumenty, w których analizowano bezpieczeństwo poszczególnych preparatów (po jednym dla Advate i Recombinate oraz dwa dla Kogenate Bayer), a także 5 opisów przypadków. Nie odnaleziono raportów lub alertów dotyczących bezpieczeństwa Immunate oraz Octanate.

Koncentraty FVIII

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych (Gaboulaud 2001 i Soucie 2004) analizie poddano częstość występowania infekcji parwowirusem B19 wśród pacjentów z hemofilią A lub B, stosujących wysokooczyszczone koncentraty czynników krzepnięcia pozyskiwane z osocza ludzkiego lub na drodze inżynierii genetycznej. [162, 163]

W badaniu Gaboulaud 2001 pacjenci byli rekrutowani z ośrodków leczenia hemofilii w okresie od października 1994 roku do marca 2000 roku, przy czym nie podano informacji, czy dobór próby miał charakter konsekwentny. Wybrano dzieci poniżej 6 r.ż. Nie włączano pacjentów starszych, gdyż infekcje wirusem B19 są obserwowane w wieku wczesnoszkolnym. Wykluczano także pacjentów poniżej 1 r.ż, u których mogło dojść do przekazania od matki przeciwciał przeciwko B19, co mogłoby wpłynąć na wyniki badań serologicznych. Łącznie w tej prospektywnej, wielośrodkowej próbie klinicznej udział wzięło 193 pacjentów w wieku 1–6 lat. Spośród nich 104 stosowało koncentraty rekombinowane, a 89 koncentraty osoczo pochodne, poddane oczyszczaniu S/D. Wyniki badania wskazują, że w grupie pacjentów otrzymujących czynniki rekombinowane odsetek chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał B19 wynosił 13,5% (n = 14), podczas gdy

w grupie leczonej czynnikami osoczopochodnymi był on wielokrotnie wyższy i plasował się na poziomie 76,4% (n = 68). Wyniki analizy statystycznej wskazały, że obserwowana pomiędzy grupami różnica była znamienna statystycznie na korzyść czynników rekombinowanych (OR = 22,3 [7,9; 62,8]). Oznacza to, że z ich stosowaniem wiązało się istotnie statystycznie mniejsze ryzyko infekcji parwowirusem B19.

W drugim badaniu dotyczącym infekcji wirusem B19 (Soucie 2004) pacjenci byli rekrutowani z ośrodków leczenia hemofilii w okresie od maja 1998 roku do lipca 2001 roku. W badaniu wzięto udział łącznie 798 chłopców, których podzielono na cztery grupy w zależności od stosowanych koncentratów FVIII. Wyodrębniono 4 grupy – pierwszą, lezoną wyłącznie rFVIII; drugą, otrzymującą wyłącznie pdFVIII; trzecią, stosującą obydwa rodzaje preparatów oraz grupę czwartą (kontrolną), którą stanowili pacjenci nieprzyjmujący tego typu terapii. W analizie dotyczącej odsetka pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał B19 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących wyłącznie czynniki rekombinowane a grupą kontrolną (OR = 0,8 [0,4; 1,5]). Stosowanie pdFVIII związane było natomiast z istotnym statystycznie wzrostem szansy wystąpienia zakażenia wirusem B19 (OR = 7,6 [3,6; 15,9]; $p \leq 0,001$). W badaniu Soucie 2004 wykazano również, że obecność przeciwciał przeciwko B19 koreluje ze zwiększonym o 0,48% ograniczeniem ruchu stawów w porównaniu z pacjentami B19-negatywnymi, dopasowanych do grupy badanej pod względem wieku, rasy, BMI, częstości krwawień, obecności inhibitora i stopnia ciężkości choroby.

Dodatkowo zidentyfikowano raport opublikowany przez EMA, dedykowany ocenie bezpieczeństwa preparatów rekombinowanych. Wskazano w nim, że ryzyko rozwoju inhibitora jest wyższe u pacjentów z ciężką hemofilią typu A niż w populacji z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby. W raporcie stwierdzono także, że niemożliwe jest oszacowanie i porównanie częstości występowania inhibitorów FVIII pomiędzy różnymi rekombinowanymi koncentratami FVIII. Ponadto zauważono, że inhibitor FVIII o małym mianie lub nawracający pojawia się po zmianie preparatu rekombinowanego FVIII na inny u pacjentów, których okres leczenia przekracza 100 dni ekspozycji na lek. [164] Jednocześnie stwierdzono, że dostępne obecnie dane naukowe nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących potencjalnych różnic w immunogenności preparatów rekombinowanych oraz osoczopochodnych.

Advate

Dane dotyczące bezpieczeństwa Advate opracowane przez FDA pochodzą z wniosku rejestracyjnego dla tego produktu. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badań ukończonych oraz badań będących w toku w dniu 28 stycznia 2003 roku (cztery niezależne próby kliniczne), a także na podstawie dodatkowych analiz wymaganych przez CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*). [165]

W raporcie odnotowano następujące działania niepożądane potencjalnie związane z preparatem Advate u pacjentów z umiarkowaną i ciężką hemofilią typu A: zaburzenia smaku, świąd, zawroty i bóle głowy, infekcje związane z cewnikiem, drżenie, uderzenia gorąca, biegunka, obrzęk kończyn dolnych, pocenie, mdłości, ból w górnej części brzucha, ból w klatce piersiowej, przedłużone krwawienie po zdjęciu drenów, obniżony hematokryt, opuchnięcie stawów, duszność. Do ciężkich działań niepożądanych zaliczono: gorączkę, ból głowy, występowanie krwiaków i obniżenie poziomu FVIII (zaobserwowano u jednego pacjenta, podczas interwencji chirurgicznej). Pojawienie się inhibitora odnotowano u jednego pacjenta. [165]

Recombinate

Dane dotyczące bezpieczeństwa preparatu Recombinate zostały zebrane w wydany w marcu 2010 roku raporcie FDA. Informacje dotyczące działań niepożądanych obejmują zarówno dane pochodzące z kontrolowanych prób klinicznych, jak i informacje z okresu po wprowadzeniu preparatu do obrotu, zebrane za pomocą systemu MedDRA. [166]

Podczas badań klinicznych odnotowano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: dreszcze, zaczerwienienie, wysypka i krwawienie z nosa. Dodatkowo odnotowano również pojedyncze przypadki występowania mdłości, zmęczenia, gorączki, zapalenia ucha, nieprawidłowych wyników testów akustycznych, bólu kończyn, zawrotów głowy, drżeń, bólu gardła i krtani, nadmiernego pocenia się, świądu, wysypki, wysypki grudkowej, krwawienia z nosa, zaczerwienienia, krwiaków, niedociśnienia tętniczego, bledkości oraz oziębienia obwodowych części ciała. Występowanie inhibitora odnotowano zarówno u pacjentów wcześniej leczonych (1 pacjent), jak i niepoddanych wcześniej leczeniu (22 pacjentów). [166]

Dane postmarketingowe wskazują natomiast na następujące działania niepożądane: pojawienie się inhibitora FVIII, tachykardię, sinicę, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, reakcję w miejscu wkłucia, ból, dyskomfort w klatce piersiowej. Odnotowywano także reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, utratę przytomności, ból głowy, paraliż, duszności, kaszel, obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę i rumień. [166]

Kogenate Bayer

Dane dotyczące bezpieczeństwa Kogenate Bayer (Kogente Bayer) opracowane przez FDA pochodzą z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu w nowym wskazaniu (rutynowa profilaktyka krwawień u dzieci). W celu odnalezienia informacji z zakresu bezpieczeństwa leku autorzy raportu dokonali przeszukania bazy AERS (Adverse Event Reporting System). Poszukiwali również danych publikowanych począwszy od 2008 roku. Dodatkowo analizę uzupełniono o działania niepożądane zgłaszane przez producenta leku w raportach PSUR w okresie od 2006 do 2009 roku. [167, 168]

Na podstawie analizy występujących działań niepożądanych u pacjentów z hemofilią, przeprowadzonej przez FDA, odnotowano 1 przypadek zgonu prawdopodobnie związanego ze stosowaniem preparatu Kogenate Bayer. Niemniej jednak szczegóły zdarzenia pozostają niejasne. Pacjentem był chłopiec w wieku 7 lat, od 1 r.ż. leczony z powodu hemofilii. Raport wskazuje, że pacjent przyjmował Kogenate Bayer od marca 2007 do czerwca 2008 r. W tym czasie rozpoczął także ITI z zastosowaniem następujących preparatów: FEIBA i Fandhi, kompleks czynnika von Willebranda i FVIII niedostępny w USA. Pacjent zmarł w 2008 r. Jako pierwotną przyczynę śmierci podano zapalenie płuc i wskazano na brak związku z leczeniem Kogenate. Niemniej jednak nie można wykluczyć, że przyczyną zgonu było ostre krwawienie związane z chorobą podstawową. [167, 168]

Do innych raportowanych wśród dzieci (7 pacjentów) działań niepożądanych należą rozwój inhibitora FVIII, krwawienia, wylewy krwi do stawu, krwawienia śródmózgowe i śródmięśniowe. U jednego pacjenta raportowano brak skuteczności leczenia Kogenate Bayer, jednak nie sprecyzowano liczby dni ekspozycji na lek. U 2-letniego pacjenta odnotowano natomiast guz rzekomy nerki. [167, 168]

Wśród pacjentów dorosłych przyjmujących Kogenate Bayer raportowano przypadki rozwoju inhibitora FVIII. U jednego pacjenta z inhibitorem FVIII doszło również do rozwoju zakrzepicy żył, natomiast u trzech doszło do wystąpienia krwawienia. W dwóch przypadkach rozwój inhibitora uznano za ciężkie działanie niepożądane. Inne zaobserwowane działania niepożądane to: choroba zwyrodnieniowa stawów, zakrzepica żył, ból w klatce piersiowej, duszności, uczucie gorąca, ból głowy, mdłości i podniesiony poziom enzymów wątrobowych. [167, 168]

Dodatkowo w raporcie uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych zaobserwowanych w trakcie prób klinicznych. W populacji obejmującej przedział wiekowy 12–59 lat, wśród pacjentów poddanych wcześniejszej terapii zaobserwowano wysypkę, świąd oraz występowanie reakcji w miejscu podania. W tej samej populacji, wśród pacjentów niepoddanych wcześniej leczeniu i pacjentów minimalnie leczonych, zaobserwowano dodatkowo występowanie pokrzywki oraz inhibitora FVIII. W populacji obejmującej dzieci do 6 r.ż. raportowano konieczność usunięcia cewnika z wkłucia centralnego, infekcje żyły głównej oraz gorączkę. [168]

Opisy przypadków

W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono 64 opisy przypadków. Spośród nich 5 dotyczyło działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu koncentratów FVIII.

Jeden przypadek dotyczył pacjenta przyjmującego preparat Haemate z powodu masywnego krwiaka w mięśniu biodrowo-lędźwiowym. Celem uniknięcia działań niepożądanych włączono preparat Advate (1000 IU). Doprowadziło to jednak do silnej (stopień 3 wg WHO) reakcji anafilaktycznej (rumień uogólniony, zapalenie spojówek, katar, skurcz oskrzeli i oporne na leczenie niedociśnienie). [169]

Reakcja anafilaktyczna wystąpiła także u 3 pacjentów przyjmujących preparat Recombinate, a także Kogenate. U pierwszego pacjenta pierwszy raz preparat Recombinate zastosowano w 6 m.ż., terapię kontynuowano do 18 m.ż.. W 18 m.ż. po wstrzyknięciu dawki preparatu Recombinate wystąpił suchy kaszel, utrata przytomności, duszność, sinica i niedociśnienie. Następnie zastosowano Kogenate. Po 12 miesiącach terapii rozwinęły się podobne objawy wstrząsu anafilaktycznego, jak w przypadku Recombinate. [170] U drugiego pacjenta (noworodka) po wstrzyknięciu Recombinate pojawiły się: duszność, sinica, niedociśnienie, pokrzywka. [171] Trzeci pacjent rozwinął reakcje alergiczne zarówno po leczeniu Immunate, Kogenate Bayer, jak również Helixate. [172]

Dodatkowo zidentyfikowano przypadek rozwoju inhibitora FVIII po zastosowaniu Kogenate Bayer. U jednego pacjenta przeprowadzono resekcję części okrężnicy z zastosowaniem preparatu Kogenate. Terapię kontynuowano przez 15 dni po operacji w infuzji ciągłej, następnie zastosowano leczenie okresowe. Z powodu wystąpienia krwawienia domięśniowego podawano Kogenate Bayer przez 3 dni. Wtedy zaobserwowano wystąpienia inhibitora. [173]

Wśród odnalezionych opisów przypadków dotyczących Octanate nie raportowano działań niepożądanych. W odniesieniu do Immunate wspomniano jedynie o wystąpieniu reakcji alergicznej w opisie przypadku zamieszczonym powyżej. [172]

16. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych czynników krzepnięcia. Zidentyfikowano natomiast 6 przeglądów systematycznych dotyczących różnych koncentratów czynnika VIII, w których wyniki raportowano łącznie, bez wyodrębniania rodzaju preparatu. Odnalezione opracowania dotyczyły następujących obszarów:

- skuteczności i bezpieczeństwa koncentratów czynnika VIII w leczeniu doraźnym, profilaktycznym i okołoperacyjnym (2 przeglądy),
- skuteczności i bezpieczeństwa koncentratów czynnika VIII w zapobieganiu występowaniu krwawień i ich komplikacji u pacjentów z hemofilią typu A (2 przeglądy),
- występowania inhibitora czynnika VIII u nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią typu A (2 przeglądy)

Charakterystykę przeglądów przedstawiono poniżej. (Tabela 198)

Skuteczność i bezpieczeństwo koncentratów czynnika VIII

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w następujących przeglądach:

- Berntrop 2011 [174],
- wytyczne Adelaide Health Technology Assessment, poprzedzone systematycznym przeglądem literatury. [175]

Wyniki przeglądu Berntrop 2011 zaprezentowano w sposób opisowy dla każdego z badań osobno, bez przeprowadzania kumulacji ilościowej. Analizę efektywności przeprowadzono w odniesieniu do:

- skuteczności i bezpieczeństwa rFVIII i pdVIII (w tym względem: leczenia profilaktycznego doraźnego i okołozabiegowego),
- skuteczności i bezpieczeństwa długookresowego leczenia hemofilii typu A.

Z powodu sposobu prezentacji danych w przeglądzie, w ramach niniejszej analizy poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski:

- Terapia z zastosowaniem FVIII wpływa na poprawę hemostazy, zmniejszenie bólu i zwiększa ruchomość stawów. Poprawa następuje zazwyczaj w ciągu kilku godzin po podaniu pojedynczej infuzji.

- Leczenie profilaktyczne FVIII rozpoczęte we wczesnym dzieciństwie u pacjentów z ciężką hemofilią, przed wystąpieniem krwawień śródstawowych, zapobiega epizodom krwawienia oraz chroni przed uszkodzeniem stawów.
- Leczenie FVIII umożliwia przeprowadzenie interwencji chirurgicznych; dostępne dowody naukowe wskazują na jego skuteczność hemostatyczną profilaktyce okołozabiegowej.
- Raportowane działania niepożądane są nieliczne, o niskim natężeniu, z wyjątkiem rozwoju inhibitora.

Dostępne dowody naukowe są niewystarczające do:

- określenia różnic w efektywności klinicznej pomiędzy rFVIII a pdFVIII,
- oceny różnic pomiędzy różnymi schematami leczenia; wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego poparte wynikami z badania obserwacyjnego wskazują na związek leczenia profilaktycznego z niższą częstością epizodów krwawień śródstawowych i poważnych w porównaniu z leczeniem doraźnym,
- określenia różnic w częstości rozwoju inhibitora FVIII pomiędzy terapią doraźną oraz leczeniem profilaktycznym,
- oceny długookresowych efektów różnych schematów leczenia (m.in. profilaktycznego i doraźnego); badania kliniczne i retrospektywne wskazują na korzyści wynikające z wcześniej rozpoczętej profilaktyki, niemniej jednak konieczne są dowody w postaci wyników długookresowych badań prospektywnych,
- oceny dawki i odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami w leczeniu okołozabiegowym oraz w leczeniu i/lub zapobieganiu krwawieniom.

Przegląd systematyczny, który powstał ze względu na prace nad Wytocznymi Adelaide Health Technology Assessment dotyczące klinicznego zastosowania rVIII i pdVIII, również przedstawiono w sposób opisowy. Poniżej przedstawiono jedynie dodatkowe wnioski, czyli te niezawarte w opracowaniu opisanym powyżej (Berntrop 2011):

- w leczeniu doraźnym porównywano rFVIII z pdFVIII, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic, przy czym wyniki badań wskazują, że u pacjentów leczonych rFVIII odsetek odzysku FVIII jest nieznacznie lepszy w porównaniu z pdFVIII,
- stwierdzono także, że skuteczność hemostatyczna rFVIII w leczeniu doraźnym w 90% przypadków wymaga 1–2 infuzji i jest oceniana jako doskonała lub dobra,
- pacjenci przyjmujący pdVIII są blisko 8-krotnie bardziej narażeni na zakażenie parowirusem B19 w stosunku do pacjentów nigdy nie leczonych (OR = 7,6 [3,3; 15,9]); ryzyko to w przypadku pacjentów stosujących rFVIII jest zbliżone do ryzyka wśród osób nigdy nie

leczonych (OR = 0,8 [0,4; 1,5]); nie stwierdzono przypadków zakażenia wirusem HIV, HCV A, B i C,

- w dostępnych danych odnośnie leczonych pdFVIII tylko u 2 pacjentów odnotowano pojawienie się inhibitora, natomiast odsetek pacjentów z inhibitorem, którzy stosowali rVIII, wahał się od 0 do 23%.
- leczenie profilaktyczne powinno zostać rozpoczęte po pierwszym epizodzie krwawienia, ze względu na ryzyko rozwoju inhibitora.

Skuteczność i bezpieczeństwo koncentratów czynnika VIII w zapobieganiu i kontroli krwawień i ich powikłań u pacjentów z hemofilią typu A

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo czynnika VIII w profilaktyce krwawień:

- Iorio 2011 [176],
- Lloyd Jones 2003 [177].

Celem przeglądu systematycznego Iorio 2011W była ocena wpływu stosowania koncentratów czynnika VIII w profilaktyce krwawień zarówno w dłuższym, jak również krótszym okresie obserwacji. W krótszym okresie obserwacji oceniano liczbę krwawień na rok oraz częstość krwawień, a także poziom koncentratu czynnika VIII. W ramach oceny długookresowej analizowano funkcjonowanie stawów oraz jakość życia. Do przeglądu włączano 6 randomizowanych badań klinicznych (w tym 4 badania skrzyżowane), przy czym jedno przeprowadzono na pacjentach z hemofilią typu B. Wyniki tego badania nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Łącznie w badaniach dotyczących hemofilii typu A oceniano 139 pacjentów.

W badaniu skrzyżowanym, oceniającym profilaktykę standardową w porównaniu z placebo (dawka poniżej normy fizjologicznej), stwierdzono, że preparat czynnika FVIII w sposób istotny statystycznie wpływa na zmniejszenie częstości krwawień na rok (MD = -10,74 [-16,55; -4,91]). Odnotowano także, że pacjenci przyjmujący wysokie dawki FVIII spędzali mniej czasu w łóżku (RR = 0,28 [0,20; 0,40]). Nie zaobserwowano przypadków wystąpienia inhibitora ani zakażeń HCV B.

W dwóch badaniach oceniano standardową profilaktykę w porównaniu z leczeniem doraźnym u pacjentów z hemofilią typu A. Stwierdzono, że leczenie profilaktyczne w porównaniu z leczeniem doraźnym znacząco statystycznie obniża częstość występowania krwawień. Wykazano także, że pacjenci poddani profilaktyce pierwotnej w odróżnieniu od leczenia doraźnego są mniej narażeni na uszkodzenia stawów. W ocenie jakości życia istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów objętych profilaktyką w porównaniu z leczeniem doraźnym wykazano jedynie w kategorii oceniającej życie rodzinne. W ramach profilaktyki podaż jednostek koncentratów była wyższa niż w doraźnym

leczeniu krwawień. Nie zaobserwowano różnic istotnych statycznie pomiędzy schematami leczenia odnośnie występowania infekcji. Poziom inhibitora FVIII był wyższy w grupie stosującej profilaktykę niż w grupie leczenia doraźnego, niemniej jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Dwa badania dotyczyły porównania standardowej profilaktyki z profilaktyką niestandardową. Nie zaobserwowano różnic istotnych statycznie pomiędzy schematami leczenia w odniesieniu do częstości krwawień. W badaniach nie zaobserwowano rozwoju inhibitora.

Przegląd systematyczny Lloyd Jones 2003 dotyczył kontroli krwawień u pacjentów z hemofilią typu A z inhibitorem FVIII. W ramach przeglądu oceniano różnego typu interwencje stosowane w kontroli krwawień. Na potrzeby niniejszej analizy wzięto pod uwagę jedynie wyniki dotyczące koncentratów ludzkiego czynnika VIII w wysokich dawkach.

Odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące kontroli krwawień u pacjentów z hemofilią typu A z inhibitorem FVIII. Jedno, przeprowadzone na 4 pacjentach badanie, porównywało koncentrat FVIII w wysokiej dawce z koncentratem zespołu protrombiny (PCC). Wg autorów FVIII podawany w dawkach mających utrzymać FVIII na poziomie 50–60% był mniej skuteczny od PCC, niemniej jednak różnica nie osiągała istotności statystycznej. Badanie to zostało przerwane ze względu na odmowę rodzin pacjentów na przeprowadzenie dalszych infuzji po niepowodzeniu leczenia. W badaniu tym nie podano informacji odnośnie liczby krwawień. Wyniki drugiego zidentyfikowanego badania nie zostały opublikowane.

Z powodu braku dowód o wyższym poziomie wiarygodności autorzy przeglądu analizowali także serię przypadków leczonych doraźnie z powodu hemofilii typu A bez inhibitora FVIII. Jednak, pomimo że badanie to było ukierunkowane na kontrolę ostrych krwawień, nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności leczenia w tym aspekcie.

Odnaleziono także serię przypadków, w której oceniano FVIII w leczeniu okołozabiegowym. Stwierdzono, że FVIII jest skuteczny w leczeniu okołozabiegowym u 100% pacjentów z inhibitorem o niskim mianie. Natomiast u pacjentów z inhibitorem o mianie wysokim skuteczność potwierdzono w 80% przypadków, przy czym dodatkowo u 2 (22%) pacjentów konieczne było zastosowanie aktywnego PCC.

Odnotowano także, że u pacjentów z inhibitorem FVIII zastosowanie koncentratu FVIII w wysokich dawkach wiąże się z odpowiedzią anamnestyczną.

Występowanie inhibitora czynnika VIII u nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią typu A

Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne oceniające występowanie inhibitora VIII u nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią typu A:

- Franchini 2011 [178],

- Iorio 2010 [179].

Celem przeglądu systematycznego Franchini 2011 była ocena częstości występowania inhibitora FVIII u nieleczonych wcześniej pacjentów (PUP) z ciężką hemofilią typu A. Do przeglądu włączono 25 prospektywnych badań obserwacyjnych, w których u 800 pacjentów oceniano zarówno pdFVIII (363 pacjentów), jak również rFVIII (437 pacjentów). Wyniki przeglądu wskazują, że częstość rozwoju inhibitora waha się od 2,7% do 51,8% u pacjentów stosujących pdFVIII oraz od 7,7% do 41,9% u pacjentów stosujących rFVIII.

Przeprowadzona kumulacja ilościowa wskazuje, że wskaźnik częstości (wyrażony w postaci średniej ważonej) występowania inhibitora VIII w zależności od stosowanego leczenia wynosi:

- 0,24 (0,19; 0,30) – ogółem,
- 0,21 (0,14; 0,30) – u pacjentów stosujących osoczopochodne koncentraty FVIII,
- 0,27 (0,21; 0,33) – u pacjentów stosujących rekombinowane koncentraty VIII,
- 0,31 (0,21; 0,37) – u pacjentów leczonych preparatami I generacji,
- 0,18 (0,09; 0,31) – u pacjentów leczonych preparatami II generacji,
- 0,11 (0,06; 0,21) – u pacjentów leczonych preparatem Kogenate Bayer.

Brak heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań odnotowano jedynie dla badań dotyczących preparatów I generacji i Kogenate Bayer.

Analiza w warstwach wykazała, że częstość występowania inhibitora o wysokim mianie nie różni się w sposób istotny statystycznie pomiędzy pacjentami stosującymi pdFVIII (14% [8–25]) a pacjentami otrzymującymi rFVIII (16% [13–20]).

W przeglądzie raportowano także czas do wystąpienia inhibitora. Na podstawie 6 badań stwierdzono, że szybciej do rozwoju inhibitora dochodzi u pacjentów stosujących preparaty rFVIII I generacji, podczas gdy proces ten zachodzi wolniej u pacjentów poddanych terapii preparatami pdFVIII.

W przeglądzie systematycznym Iorio 2010 również analizowano częstość występowania inhibitora u nieleczonych wcześniej pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką hemofilią typu A. Włączono 24 badania (prospektywne i retrospektywne) przeprowadzone na 2094 pacjentach, w tym 1167 poddanych terapii pdFVII oraz 927 osób stosujących rFVIII. Grupę pacjentów z ciężką hemofilią typu A stanowiło 887 pacjentów (FVIII:C < 1%) natomiast 1965 pacjentów przydzielono do grupy z ciężką i umiarkowaną hemofilią (FVIII:C ≤ 5%).

W ilościowej kumulacji wyników wykazano, że częstość występowania inhibitora jest istotnie statycznie wyższa u pacjentów stosujących rekombinowane koncentraty FVIII w porównaniu z pacjentami stosującymi osoczopochodne koncentraty (27,4% vs 14,3%; $p < 0,001$) bez względu na stopień ciężkości hemofilii. Podobną zależność odnotowano w podgrupie pacjentów z ciężką oraz

z ciężką i umiarkowaną hemofilią typu A. Częstość występowania inhibitora wzrastała wraz z ciężkością hemofilii.

Częstość inhibitora o wysokim mianie była istotnie statystycznie wyższa dla rFVIII w porównaniu z pdFVIII w populacji ogólnej (17,4% vs 9,3%; $p = 0,004$); jak również w podgrupie pacjentów z ciężką hemofilią (99,0% vs 18,2%; $p = 0,009$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy rFVIII a pdFVIII w odniesieniu do niezanikającego samoistnie inhibitora FVIII.

Podsumowanie

Stosowanie FVIII w leczeniu doraźnym korzystnie wpływa na hemostazę i zmniejsza ból. Leczenie profilaktyczne w porównaniu z leczeniem doraźnym wpływa na zachowanie funkcji stawów u dzieci z hemofilią typu A. Nie ma wystarczających dowodów w postaci badań RCT, by potwierdzić wyniki badań obserwacyjnych, według których leczenie profilaktyczne zmniejsza częstość krwawień i powikłań wynikających z krwawień u pacjentów z uszkodzeniami stawów.

Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność koncentratów FVIII w kontrolowaniu ostrych epizodów krwawienia u pacjentów z inhibitorem. Preparaty FVIII są skuteczne podczas interwencji chirurgicznych u 100% pacjentów z inhibitorem o niskim mianie, natomiast u pacjentów z inhibitorem o wysokim mianie wyniki nie są wiarygodne.

Doniesienia naukowe odnośnie częstości występowania inhibitorów w zależności od rodzaju stosowanego koncentratu FVIII są niejednoznaczne. W pracy Iorio 2010 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pdFVIII, ale w późniejszej analizie przeprowadzonej przez Franchini i wsp. w 2011 nie potwierdzono tych rezultatów. Rozbieżności pomiędzy wynikami obu prac mogą wynikać z różnic w kryteriach włączenia zarówno odnośnie metodyki prac, jak daty publikacji i kompletności dowodów naukowych. W przeglądzie Franchini 2011 uwzględniano tylko badania prospektywne, podczas gdy Iorio i wsp. 2010 włączali zarówno badania prospektywne, jak również mniej wiarygodne próby retrospektywne. Ponadto praca opublikowana przez Franchini i wsp. wydaje się być bardziej kompletna, gdyż pomimo bardziej restrykcyjnych kryteriów włączenia odnośnie metodyki badań uwzględnia więcej publikacji niż przegląd Iorio 2010.

Tabela 198.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Typ włączanych badań	Przeszukanie bazy / limit czasowy	Liczba badań / liczba pacjentów	FU
Berntrop 2011 [174]	Przeglądy systematyczne, meta- analizy, RCT, badania obserwacyjne)	Cochrane Database of Systematic Review, The Cocharane Central Register of Controlled Trials, DARE, Pubmed, EMBASE / 1985–2010	26 / bd	bd

Autor	Typ włączanych badań	Przeszukanie bazy / limit czasowy	Liczba badań / liczba pacjentów	FU
Adelaide HTA [175]	Przeglądy systematyczne, meta- analizy, RCT, badania obserwacyjne)	AustHealth, Cinahl, The Cochrane Library, EMBASE, Pre-Medicene, ProceedingsFirst, PsycInfo, Web of Science / 1966-2004	13 / bd	bd
Iorio 2011 [176]	RCT lub quasi-RCT	The Coagulopathies Trials Register / do 7 kwietnia 2011 The Cochrane Library, Medline / 1966 – luty 2011, EMBASE /1988– luty 2011 czasopismo Haemophilia, książki abstraktów z konferencji: European Haematology Association, American Society of Hematology, the British Society for Haematology Annual Meeting i Congress of the World Federation of Hemophilia / 2004–2010	5 ^a / 139	bd
Lloyd Jones 2003 [177]	Wszystkie typy publikacji z wyjątkiem opisów przypadków z ≤2 pacjentami	BIOSIS, The Cochrane Library, DARE, HTA, MEDLINE, NHS EED, NRR, WOS / do września 2001	4 / 42 ^b	bd
Franchini 2011 [178]	Przegląd systematyczny (badania prospektywne)	Medline, EMBASE, SCOPUS / bd	25 / 800	bd
Iorio 2010 [179]	Przegląd systematyczny (badania prospektywne i retrospektywne)	Medline, EMBASE, OVID, Web of Science, The Cochrane Library/ 1970-marzec 2009	24 / 2 094	bd

a) do przeglądu włączono również jedno badanie przeprowadzone na pacjentach z hemofilią typu B; b) w jednym włączonym badaniu nie podano liczby analizowanych pacjentów

17. WNIOSKI KOŃCOWE

Profilaktyka

W badaniach z randomizacją wykazano, że stosowanie czynników rekombinowanych (Recombineate, Advate, Kogenate, Kogenate Bayer) w ramach profilaktyki zamiast leczenia doraźnego u dzieci zmniejsza w sposób istotny statystycznie ryzyko wystąpienia krwawień o dowolnej etiologii i krwawień dostawowych, a w konsekwencji redukuje ryzyko uszkodzenia stawów. W grupie profilaktyki istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej było zużycie rFVIII, natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka pacjentów z inhibitorem.

Ponadto wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wskazują, że skuteczność hemostatyczna zarówno czynników rekombinowanych (Advate), jak również osoczopochodnych (Octanate) w profilaktyce została oceniona jako doskonała lub dobra u ponad 90% pacjentów. Wskaźnik rocznej częstości krwawień w okresie profilaktyki długoterminowej preparatem Advate wynosił od 1 do 6,4 epizodu, preparatem Kogenate Bayer od 0,8 do 4,8 epizodu. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących profilaktyki długoterminowej preparatem Rekombinate, natomiast badanie dla Immunate, z uwagi na krótki okres obserwacji oraz brak oceny skuteczności hemostatycznej, nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności profilaktyki długoterminowej.

Podsumowując, skuteczność profilaktyki długoterminowej z wykorzystaniem rFVIII została wykazana w badaniach z randomizacją. Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie porównanie pomiędzy Recombinate a pozostałymi preparatami zarówno rekombinowanymi (Kogenate Bayer, Advate), jak również osoczopochodnymi (Octanate, Immunate).

Profilaktyka okołozabiegowa

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności Recombinate względem pozostałych ocenianych preparatów w profilaktyce okołozabiegowej. Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej dostępne dla Rekombinate, Kogenate Bayer, Advate i Octanate, potwierdzają ich wysoką skuteczność w zapobieganiu krwawieniom związanym z zabiegami. Odsetek pacjentów z doskonałą lub dobrą odpowiedzią hemostatyczną był wysoki dla wszystkich ocenianych preparatów: Rekombinate (98%), Kogenate Bayer (96%), Advate (91 do 100%), Octanate (100%). Utrata krwi w zdecydowanej większości przypadków nie przekraczała wartości oczekiwanych dla danego rodzaju zabiegu, natomiast odsetek krwawień pozabiegowych był niewielki: Rekombinate – 2,9%, Kogenate Bayer – 6%, Advate – 3%, Octanate – 0%.

Podsumowując, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej wskazują na wysoką skuteczność profilaktyki okołozabiegowej prowadzonej za pomocą preparatów zarówno rekombinowanych

(Kogenate Bayer, Advate), jak również osoczipochodnych (Octanate, Immunate). Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie porównanie pomiędzy Recombinate a pozostałymi ocenianymi preparatami.

Leczenie dorażne

Nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności Recombiante względem pozostałych ocenianych preparatów w leczeniu doraźnym krwawień. Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej potwierdzają wysoką skuteczność wszystkich ocenianych preparatów. Skuteczność hemostatyczną dobrą lub doskonałą stwierdzano w przypadku 91% krwawień leczonych za pomocą Rekombinate, 93% krwawień podczas stosowania Kogenate Bayer oraz 95% epizodów leczonych za pomocą Advate. Zbliżone wartości uzyskano również w przypadku Octanate (100%) oraz Immunate (96–99%). Ponadto zdecydowana większość epizodów krwotocznych została opanowana za pomocą nie więcej niż 2 iniekcji: Recombinate – 96%, Advate – 90,1%, Immunate – 96%.

Podsumowując, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej wskazują na wysoką skuteczność czynników rekombinowanych oraz osoczipochodnych w leczeniu doraźnym krwawień. Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie porównanie pomiędzy Recombinate a pozostałymi preparatami zarówno rekombinowanymi (Kogenate Bayer, Advate), jak również osoczipochodnymi (Octanate, Immunate).

Indukcja tolerancji immunologicznej

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności Recombiante względem pozostałych ocenianych preparatów w indukcji tolerancji immunologicznej. Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej dostępne dla Rekombinate, Kogenate Bayer, Advate i Octanate, potwierdzają ich wysoką skuteczność w tym wskazaniu. Tolerancję immunologiczną uzyskało 85,7% pacjentów stosujących Recombinate, 67% przyjmujących Kogenate Bayer, 72% otrzymujących Advate oraz 79% poddanych terapii Octanate. Mediana czasu do uzyskania ITI wynosiła dla Rekombinate 6 miesięcy, dla Kogenate Bayer 17 miesięcy, natomiast dla Advate – 4 miesiące. Z kolei wartość średnia czasu do uzyskania ITI w grupie Octanate wynosiła około 3 miesiące.

Podsumowując, wyniki dostępnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wskazują, że stosowanie czynników rekombinowanych, jak również osoczipochodnych pozwalało uzyskać tolerancję immunologiczną u przeszło 2/3 leczonych. Czas do uzyskania tolerancji immunologicznej był zróżnicowany pomiędzy badaniami, przy czym z uwagi na małe liczebności prób może to wynikać z czynników losowych. Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie porównanie

pomiędzy Recombinate a pozostałymi preparatami zarówno rekombinowanymi (Kogenate Bayer, Advate), jak również osoczopochodnymi (Octanate, Immunate).

Bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych z randomizacją pozwalających na porównanie bezpieczeństwa Recombiante względem pozostałych ocenianych preparatów. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że u pacjentów z hemofilią typu A leczonych czynnikami osoczopochodnymi szansa wystąpienia infekcji parwowirusem B19 była istotnie statystycznie większa w porównaniu z populacją nieleczoną czynnikami krzepnięcia, jak również w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie czynniki rekombinowane. W jednym z badań wykazano również, że obecność przeciwciał przeciwko B19 koreluje z ograniczeniem ruchu stawów w porównaniu do pacjentów B19-negatywnych, dopasowanych do grupy badanej pod względem wieku, rasy, BMI, częstości krwawień, obecności inhibitora i stopnia ciężkości choroby.

Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej wskazują, że ryzyko działań niepożądanych podczas stosowania Recombinate wynosiło 6,8%. Kogenate Bayer – 20%, Advate – 65%, Octanate – 37%, Immunate – 41%. Ciężkie działania niepożądane występowały zdecydowanie rzadziej. Wystąpienie inhibitora odnotowano u 10% chorych leczonych Recombinate, 2% pacjentów w grupie Kogenate Bayer, <1% chorych stosujących Advate 1% oraz 6% w grupie Octanate.

18. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Nie odnaleziono badań RCT umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII.
2. Analiza w głównej mierze została oparta na wynikach badań obserwacyjnych, które w większości cechowały się niską jakością metodyczną, a w szczególności brakiem grupy kontrolnej, brakiem konsekwentnego doboru próby, retrospektywnym sposobem zbierania danych, niepełnym raportowaniem wyników, niską liczebność próby, krótkim okresem obserwacji.
3. W części badań dane raportowano w sposób niepełny (np. brak liczebności próby, brak pełnych danych o okresie obserwacji itd.), co zwiększa ryzyko wystąpienia błędu raportowania.
4. W większości badań brak informacji umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami lub prezentowanie wyników łącznych dla kilku grup różniących się typem terapii, rodzajem stosowanego preparatu, stopniem zaawansowania choroby, charakterystyką włączonych pacjentów (PPS, PPS).
5. W odniesieniu do większości punktów końcowych nie była możliwa kumulacja ilościowa z uwagi na heterogeniczność populacji, zróżnicowanie pod względem interwencji oraz raportowanie wyników tych samych pacjentów w różnych publikacjach (populacje częściowo się pokrywały).
6. W wielu odnalezionych badaniach stosowano różne skale do pomiaru punktów końcowych związanych ze skutecznością hemostatyczną preparatów, w części badań w ogóle nie przedstawiono definicji poszczególnych kategorii wykorzystywanych przy ocenie. Utrudnia to wnioskowanie o względnej skuteczności ocenianych interwencji.
7. Wiele z odnalezionych prac dostępnych było wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych, co uniemożliwiło przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności tych badań. Dodatkowo dane prezentowane w tego rodzaju publikacjach są najczęściej zawężone do pojedynczych wyników, co ogranicza zakres wnioskowania na temat efektywności klinicznej leków oraz zwiększa ryzyko związane z wybiórczym raportowaniem wyników poszczególnych badań.
8. Niektóre wyniki raportowano jedynie w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem, bez podania liczby pacjentów ze zdarzeniem. Skutkowało to koniecznością dokonywania stosownych przeliczeń, które mogą prowadzić do błędu związanego z zaokrągleniem uzyskanych wartości, a w konsekwencji przeszacowaniem lub niedoszacowaniem uzyskanych wyników.

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, na które napotkano w czasie opracowywania analizy efektywności, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianych interwencji.

19. DYSKUSJA

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej koncentratu rekombinowanego czynnika VIII (preparat Recombinate®) względem innych czynników krzepnięcia stosowanych u pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A. Wybór komparatorów poprzedzono analizą wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz oceną rozpowszechnienia poszczególnych preparatów w Polsce. Na tej podstawie w grupie komparatorów wyłonione zostały preparaty najczęściej stosowane w warunkach polskich, w tym osoczopochodne (Immunate i Octanate) oraz rekombinowane (Kogenate Bayer i Advate).

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTM. [1] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), jak również specyficzne, dotyczące tematyki wrodzonych zaburzeń krzepnięcia. Przy selekcji badań pod uwagę brano wszystkie potencjalne zastosowania dla preparatów FVIII, czyli profilaktykę długoterminową, profilaktykę okołozabiegową, leczenie doraźne oraz indukcję tolerancji immunologicznej. Pozwoliło to na identyfikację 64 badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej. Wśród odnalezionych prac 13 dotyczyło Recombinate, 24 Kogenate Bayer, 19 Advate, 10 Octanate, jedno badanie natomiast przeprowadzono dla Immunate. W żadnej z prac nie dokonano bezpośredniego porównania Recombinate z wybranymi komparatorami. Większość z nich miała charakter jednoramiennych, obserwacyjnych prób klinicznych, stanowiących pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Odnaleziono co prawda kilka badań zaprojektowanych jako randomizowane próby kliniczne, jednakże poszczególne preparaty były w nich oceniane w ujęciu własności farmakokinetycznych bądź też dotyczyły porównania różnych wskaźników terapeutycznych. Jakość metodologiczna pozostałych prac była niska z uwagi na: brak grup kontrolnych, brak informacji o konsekwentnym doborze próby, retrospektywny sposób zbierania danych, brak informacji o utracie z badania i jej przyczynach, a także niepełne raportowanie wyników.

Ograniczona liczba badań z grupą kontrolną oraz badań umożliwiających ocenę efektów zdrowotnych poprzez odniesienie ich do wartości wyjściowych (badania przed/po) utrudnia wnioskowanie o skuteczności poszczególnych preparatów, a także ocenę względnej efektywności klinicznej tych leków. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że leczenie w hemofilii ma charakter substytucyjny, polegający na uzupełnieniu deficytu endogennego czynnika VIII. Zastępcze podawanie czynników krzepnięcia pozwala osiągnąć lub zbliżyć się do ich fizjologicznego poziomu, dzięki czemu możliwe jest przywrócenie prawidłowego przebiegu procesów krzepnięcia i osiągnięcie hemostazy. Skuteczność terapii substytucyjnej koncentratami FVIII ze swej natury nie budzi zatem wątpliwości. Ponadto należy nadmienić, że stosowane w leczeniu hemofilii koncentraty czynników krzepnięcia

dostępne są na rynku farmaceutycznym od dawna. Pierwsze koncentraty pozyskiwane z osocza ludzkiego zostały wyprodukowane w latach 70-tych. [180] Wieloletnia praktyka potwierdza ich rzeczywistą efektywność kliniczną. Przed wprowadzeniem do terapii czynnika VIII śmiertelność w hemofilii była bardzo wysoka, a mediana oczekiwanej długości życia wynosiła zaledwie 11 lat. Aktualnie w krajach wysokorozwiniętych mediana przeżycia chorych na hemofilię niezakażonych wirusem HIV jest bliska medianie przeżycia w populacji ogólnej. [181]

Obecnie na rynkach dostępne są dwa rodzaje czynników krzepnięcia: osoczo pochodne oraz pozyskiwane na drodze inżynierii genetycznej preparaty rekombinowane. O ile wytyczne praktyki kliniczne w wyborze preparatów skłaniają się ku tym drugim, o tyle analiza rzeczywistego postępowanie z pacjentem w warunkach polskich pokazała, że dominujący udział w rynku mają wciąż te pierwsze. Wyniki analizy klinicznej potwierdzają, że zarówno czynniki rekombinowane, jak i osoczo pochodne cechuje wysoka skuteczność kliniczna mierzona odsetkiem zdarzeń, w trakcie których odpowiedź hemostatyczna tych preparatów została oceniona jako dobra lub doskonała. Niezależnie od schematu podawania, średnia wyników co najmniej dobrych przekraczała 90% dla wszystkich analizowanych interwencji. Również wyniki dla rocznej częstości krwawień w profilaktyce długoterminowej czy liczby infuzji niezbędnych do zahamowania krwawienia w leczeniu doraźnym oscylują wokół podobnych wartości dla poszczególnych leków. Swój potwierdzeniem zbliżonej skuteczności klinicznej poszczególnych preparatów zdaje się być również sposób projektowania badań dla nowych produktów z tej grupy leków. W obliczu dobrze udokumentowanej, wysokiej efektywności klinicznej ich poprzedników na rynku, podstawowym celem tych badań jest wykazanie biorównoważności porównywanych leków. Przykładem może być badanie Tarantino 2004 [131], w którym porównywano własności farmakokinetyczne Advate i Kogenate Bayer, wykazując, że odzysk czynnika FVIII (2,6 vs 2,4 IU dl-1/IU kg⁻¹), jak również okres ich półtrwania (11,2 vs 12 godz) nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Również sposób definiowania odpowiedzi na leczenie, rozumianej w większości badań jako „nie gorsza od poprzednio stosowanych FVIII”, bazuje na założeniach o zbliżonym profilu skuteczności tych leków.

W ramach niniejszej analizy nie udało się przeprowadzić porównania Recombinate® z wybranymi komparatorami. Pomimo przeprowadzenia pełnego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla porównań bezpośrednich, natomiast porównanie pośrednie z dostosowaniem nie było możliwe z uwagi na jakość odnalezionych badań, różnice w schematach dawkowania oraz częściowe nakładanie się populacji z poszczególnych badań. Doniesienia w literaturze potwierdzają jednak, że kwestie różnic w skuteczności poszczególnych preparatów czy grup preparatów (rekombinowane vs osoczo pochodne) nie stanowią obecnie przedmiotu polemiki. [182] Kluczowym elementem w ocenie stosunku korzyści do ryzyka jest bezpieczeństwo tych preparatów, najczęściej rozpatrywane w dwóch aspektach: przenoszenia czynników zakaźnych oraz potencjału do wytwarzania inhibitora. [180, 182]

Doświadczenia z pierwszymi dostępnymi na rynku koncentratami FVIII, pozyskiwanymi z osocza ludzkiego, które w wyniku nieskutecznych procesów oczyszczania stały się przyczyną znacznego rozprzestrzeniania zakażeń wirusami HBV, HCV oraz HIV, sprawiły, że potencjał patogenny obecnie produkowanych czynników stanowi przedmiot szczególnej troski. W proces produkcji koncentratów czynników krzepnięcia wpisane zostały odpowiednie procedury, mające na celu zwiększenie bezpieczeństwa tych leków, obejmujące badania przesiewowe na etapie doboru dawców, eliminację wirusów z wykorzystaniem metod podgrzewania, użycie rozpuszczalnika/detergentu czy nanofiltrację. Według aktualnie obowiązujących standardów w procesie wytwarzania powinno wykorzystywać się co najmniej dwie z wymienionych technik oczyszczania. Podkreśla się jednak, że o ile techniki inaktywacji wirusów są wysoce skuteczne w przypadku wirusów z otoczką lipidową: HBV, HCV czy HIV, o tyle wciąż istnieje ryzyko przeniesienia wirusów bezotoczkowych czy innych niepoznanych dotąd czynników zakaźnych. [183]

Bezpieczeństwo preparatów w aspekcie transmisji czynników zakaźnych ocenione zostało w dwóch badaniach dotyczących Octanate (Klukowska 2011, Santagostino 1997), których wyniki potwierdzają, że stosowanie wysokooczyszczonych pdFVIII nie wiąże się z ryzykiem infekcji HCV czy HIV, czego nie można już powiedzieć w przypadku zakażeń bezotoczkowym wirusem B19. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi B19 odnotowano bowiem u 88% pacjentów leczonych Octanate w badaniu Klukowska 2011 oraz 45% chorych stosujących ten preparat w ramach badania Santagostino 1997. [143, 149] Dane te są spójne z wynikami dużych prospektywnych badań obserwacyjnych dotyczących porównania czynników osoczo pochodnych z czynnikami rekombinowanymi (Gaboulaud 2002, Soucie 2004). [163, 184] W pracy Gaboulaud 2002 odsetek pacjentów z przeciwciałami anti-B19 w grupie stosującej pdFVIII był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie otrzymującej rFVIII (OR = 22,3 [7,9; 68,8]). [184] W badaniu Soucie 2004 częstość występowania serokonwersji B19 wśród pacjentów leczonych poszczególnymi rodzajami FVIII odniesiono do populacji niestosującej substytucji FVIII, wykazując istotny statystycznie wzrost szansy wystąpienia serokonwersji B19 tylko w przypadku stosowania pdFVIII (OR = 7,6 [3,6; 15,9]), podczas gdy populacja leczona wyłącznie rFVIII nie różniła się istotnie statystycznie pod tym względem od grupy kontrolnej (OR = 0,8 [0,4; 1,5]). W tym miejscu należy wspomnieć, że u osób immunokompetentnych infekcja wirusem B19 nie niesie zazwyczaj znacznych implikacji dla zdrowia pacjenta. Sauce i wsp. zaobserwowali jednak, że w przypadku pacjentów z hemofilią istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy obecnością przeciwciał anti-B19 a dysfunkcją ruchową na tle zwyrodnienia stawów ($p = 0,002$). [163]

Inny aspekt bezpieczeństwa koncentratów FVIII dotyczy ich potencjału do wywoływania immunooporności. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wykazały, że odsetek pacjentów, u których w trakcie terapii wystąpił inhibitor mieścił się w przedziale od 1% do 10%, przy czym wskaźniki te wydają się być zawyżone, najpewniej z uwagi na małe liczebności prób. W opublikowanej

w 2011 roku przez Aledort i wsp. metaanalizie ryzyko rozwoju inhibitora w trakcie terapii rFVIII oszacowano na niespełna 1%. [182]

Odrębną kwestię w przypadku leczenia hemofilii stanowi wybór pomiędzy profilaktyką krwawień a doraźnym ich leczeniem. W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne, w ramach których przeprowadzono ocenę porównawczą obu schematów z zastosowaniem Advate/Recombinate (ESPRIT) lub Kogenate Bayer/Kogenate (Manco-Jonson 2007). [185, 161] Wyniki obu prac nie uwzględniały podziału na rodzaj stosowanej interwencji, stąd nie zostały włączone do głównej analizy klinicznej. Na podstawie wyników obu badań wykazano znamienne statystycznie przewagę profilaktyki długoterminowej, rozpoczętej we wczesnym dzieciństwie, nad leczeniem doraźnym, szczególnie w kontekście redukcji ryzyka krwawień ogółem oraz krwawień dostawowych, co w dłuższym okresie obserwacji przekładało się na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka artropatii hemofilowej. Jednocześnie nie wykazano, ażeby schematy te różniły się pomiędzy sobą w zakresie profilu bezpieczeństwa, w tym także w aspekcie częstości wytwarzania się inhibitora. Jednakże z uwagi na małą liczebność próby, badania te nie miały wystarczającej mocy do wykazania różnic pomiędzy schematami w zakresie bezpieczeństwa.

Ważny element w procesie wyboru pomiędzy czynnikami rekombinowanymi a osoczopochodnymi stanowi również kwestia ich dostępności związana z podażą osocza. Na obecnym etapie w wielu krajach europejskich ceny czynników rekombinowanych kształtują się na wyższym poziomie aniżeli koszty czynników osoczopochodnych. Biorąc jednak pod uwagę rosnący udział nowoczesnych i bardziej kosztownych technik skringingu i oczyszczania (np. nanofiltracja) w procesie produkcji pdFVIII, należy się spodziewać, że w przyszłości ceny obu rodzajów preparatów będą się porównywalnym poziomie. Narastającym problemem w przypadku preparatów osoczopochodnych jest również zbyt niska podaż osocza oraz coraz niższy uzysk czynnika krzepnięcia z każdego litra osocza. Zarówno wrastające koszty produkcji, jak również trudności z pozyskaniem materiału do produkcji pdFVIII będą determinowały znaczne ograniczenia w ich dostępności. [186]

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej poszczególnych preparatów. Zidentyfikowano natomiast 6 opracowań wtórnych poprzedzonych systematycznym przeszukaniem literatury, dotyczących różnych czynników VIII, w których wyniki raportowano łącznie, bez wyodrębniania rodzaju preparatów. [174–179] Wyniki odnalezionych przeglądów stoją w zbieżności z obserwacjami poczynionymi w ramach niniejszej analizy i wskazują na znaczą skuteczność terapii substytucyjnej w odniesieniu do poprawy hemostazy, zmniejszenia bólu i zwiększenia ruchomości stawów. Jednocześnie uznano, że dostępne dowody naukowe są niewystarczające do określenia różnic w efektywności klinicznej pomiędzy rFVIII a pdFVIII (Bertrop 2011, AHTA 2006). Wyniki przeglądów odnośnie częstości występowania inhibitorów w zależności od rodzaju stosowanego koncentratu FVIII są niejednoznaczne. W pracy Iorio 2010 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pdFVIII względem rFVIII, która jednak nie została

potwierdzona w późniejszej pracy, opublikowanej przez Franchini i wsp. w 2011 roku. Rozbieżności pomiędzy wynikami obu prac mogą wynikać z różnic w kryteriach włączenia badań, daty publikacji oraz kompletności dowodów naukowych. W przeglądzie Franchini 2011 włączano tylko badania prospektywne, podczas gdy Iorio i wsp. 2010 uwzględniali zarówno badania prospektywne, jak również mniej wiarygodne próby retrospektywne. Pomimo bardziej restrykcyjnych kryteriów włączenia autorzy pracy Franchini 2011 dotarli do większej liczby badań niż autorzy pracy Iorio 2010. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych ponownie potwierdziły, że pacjenci przyjmujący pdFVIII są kilkakrotnie bardziej narażeni na zakażenie prawowirusem B19 niż pacjenci nigdy nie leczeni, podczas gdy dla czynników rekombinowanych prawdopodobieństwo to jest znikome i nie różni się od ryzyka w populacji nieotrzymującej terapii substytucyjnej FVIII.

W analizie klinicznej nie uwzględniano danych dla czynników pozbawionych domeny B. Wynikało to przede wszystkim z faktu, że w warunkach polskich stosowane są one sporadycznie. Na wybór ReFacto w terapii hemofilii wskazało mniej niż 1% ankietowanych lekarzy. Istnieją także doniesienia literaturowe, wskazujące na różną immunogenność preparatów o pełnym łańcuchu oraz preparatów pozbawionych domeny B. Metaanaliza 29 badań przeprowadzonych na populacji PUP (Aledort 2011) wykazała, że wskaźnik zapadalności *de novo* na wszystkie inhibitory wyniósł 2,61% u pacjentów leczonych rFVIII pozbawionymi domeny B oraz 0,42% dla pacjentów leczonych rFVIII o pełnym łańcuchu. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na poziomie $p = 0,016$ w odniesieniu do wszystkich przypadków inhibitora oraz $p = 0,0037$ w odniesieniu do inhibitora o wysokim mianie. [187]

20. BIBLIOGRAFIA

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (3.12.2011).
2. Kokot F (red). *Choroby wewnętrzne*. Warszawa 2003.
3. Szczekliki A (red). *Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Kraków 2006.
4. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. (red). *Interna Harrisona*. Lublin 2000.
5. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_hemofilia_29092011.pdf (16.1.2012).
6. ██████████ Analiza wpływu na budżet - zastosowanie preparatu Recombinate w leczeniu pacjentów z hemofilią A.
7. Hollestelle MJ, Thinnis T, Crain K, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86(3):855-861.
8. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Human Molecular Genetics*. 1994; 3(7):1035-1039.
9. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoborów czynników krzepnięcia pod redakcją T. Robaka. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39(3):537-564.
10. Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. *Advances in Pediatrics*. 1974; 21:139-165.
11. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 1999; 5(2):77-83.
12. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003; 29(6):585-594.
13. Lusher JM. Inhibitors in young boys with haemophilia 1931. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Haematology*. 2000; 13(3):457-468.
14. Ananyeva N, Khrenov A, Darr F, et al. Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004; 5(5):1061-1070.
15. Windyga J, Chojnowski K, Klukowksa A. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39(3):
16. Wytyczne WFH z 2005 r. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf (25.1.2012).
17. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*. 2010; 149(4):498-507.
18. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008; 14(4):671-684.
19. Wytyczne AHCDO, AHTA oraz AHMAC z 2006 r. <http://www.anzsb.org.au/resources/documents/FVIIIandFIXguidelines2006.pdf> (25.1.2012).
20. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Profilaktyka krwawień i rekombinowane czynniki krzepnięcia w hemofilii A w Polsce. ██████████
21. Podejście do leczenia pacjentów z hemofilią A i B. Lekarze prowadzący terapię pacjentów z hemofilią. ██████████
22. Ogłoszenie o wyniku postępowania ZRP-110/11. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/oglo_zam_110_27102011.pdf (30.1.2012).
23. Ogłoszenie o wyniku postępowania ZRP-28/12 poz.1. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/ogloszenie_wynik_28_12012012.pdf (30.1.2012).
24. ZP-87/10 Ogłoszenie o wyborze oferty wykonawczej. Dostawa czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego co najmniej drugiej generacji w liczbie 600 000 j.m.

25. Musso R. Efficacy and safety of recombinant factor VIII products in patients with hemophilia A. *Drugs Today (Barc.)*. 2008; 44(10):735–750.
26. Ewenstein BM, Collins P, Tarantino MD, et al. Hemophilia therapy innovation: development of an advanced category recombinant factor VIII by a plasma/albumin-free method. Proceedings of a Special Symposium at the XIXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 12-18, 2003, Birmingham, UK. *Semin.Hematol.* 2004; 41(1 Suppl 2):1–16.
27. Charakterystyka produktu leczniczego - materiały udostępnione przez Baxter Healthcare Corporation.
28. Research C for BE and. About the Center for Biologics Evaluation and Research - User Fee Billable Biologic Products and Potencies Approved Under Section 351 of the PHS Act. WebContent, <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122936.htm> (26.1.2012).
29. Indeks leków MP - Czynniki VIII (factor VIII) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=189> (26.1.2012).
30. Baxter. RECOMBINATE Antihemophilic Factor (Recombinant).
31. FDA. Kogenate FS - Full Prescribing Information. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM059018.pdf>.
32. EMA. Kogenate Bayer - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000275/WC500044445.pdf.
33. Research C for BE and. Fractionated Plasma Products - June 26, 2000 Approval Letter - Kogenate FS. WebContent, <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm059054.htm> (9.1.2012).
34. EMA. Kogenate Bayer - EPAR summary for the public. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000275/WC500044439.pdf.
35. ChPL Advate. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf (25.1.2012).
36. FDA. ADVATE - Summary of Basis for Approval.
37. Octanate - Summary of product characteristics. Octapharma http://www.octapharma.com/index.php?elD=tx_nawsecuredl&u=0&file=uploads/media/Octanate_SPC.pdf&t=1326210384&hash=79a8350f324210913675fd51b1f39dc0c1111273.
38. Octapharma Ltd. Octanate - package leaflet. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21899/PIL/octanate%20100iu~ml/#furtherInfo>.
39. Octapharma AG. Octanate - Human FVIII naturally stabilised with VWF. <http://www.berkilac.com/en/pdf/octanate-brosur-en.pdf>.
40. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w grudniu 2010r. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1495/original/Biuletyn_2010-12.pdf?1297683554.
41. Immunate Baxter • Swiat-Zdrowia.pl. <http://www.swiat-zdrowia.pl/leki/immunate-baxter-7641> (11.1.2012).
42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w marcu 2006 r. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/162/original/Biuletyn_2006-03.pdf?1282749853.
43. Pankiewicz O, Jagodzinska K, Kwaskowski A, et al. ANALIZA KLINICZNA ADVATE I RECOMBINATE W TERAPII PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
44. NICE. Quality assessment for Case series. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
45. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
46. Aledort M, White II G, Rivar G. Ten-year follow-up of inhibitor induction in previously untreated patients (PUPs) on Recombinate. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; (104):abstract 4004.
47. Brackmann HH, Aygören E, Scharrer I, et al. Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 1993; 4(3):421–424.

48. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994; 83(9):2428–2435.
49. Fukutake K, Arai M, Inaba H, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2005;
50. Gruppo R, Bray G, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *Haemophilia: Clinical*. 1997;
51. Gruppo R, Chen H, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *World Federation of Hemophilia*. 1998;
52. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(12):2576–2581.
53. Negrier C, Lienhart A, Meunier S, et al. Surgeries in patients with haemophilia a performed with a continuous infusion of Recombinate. *XVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2001;abstract P2568.
54. Rocino A, Papa ML, Salerno E, et al. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001; 7(1):33–38.
55. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica*. 2006; 91(4):558–561.
56. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 80(5):779–783.
57. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 77(4):660–667.
58. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(suppl 2):1–1204.
59. Yoshioka A, Fukutake K, Arai M, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2004;
60. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Six-month clinical observation on safety and efficacy of a full-length recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011; 17(3):538–541.
61. Gomperts E, Ewenstein BM, O'Banion ME. Twelve month post licensure safety and efficacy data of Advate rFVIII PFM. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; 104:abstract 3090.
62. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693–4697.
63. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb.Haemost*. 2000; 83(6):811–816.
64. Brackmann H, Abshire T, Scharrer I, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-SF) during home treatment of patients with severe hemophilia A. *World Federation of Hemophilia*. 1998;
65. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb.Haemost*. 2010; 8(1):83–89.
66. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy of secondary prophylactic versus on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia a with and without target joints 756. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1128.
67. Delumeau JC, Ikegawa C, Yokoyama C, et al. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb.Haemost*. 2008; 100(1):32–37.
68. Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):19–22.
69. Haertel S, Zacharias C, Brackmann H, et al. Helixate Nexgen in the treatment of patients with hemophilia A: a long-term pharmacovigilance study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005;abstract 4091.

70. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb.Haemost.* 2005; 93(3):457–467.
71. Luboshitz J, Lubetsky A, Maas Enriquez M, et al. Clinical evaluation of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII during surgery. *Haemophilia.* 2006; 12(suppl 2):
72. Lusher JM, Kreuz W, Gazengel C, et al. Inhibitor formation monitoring in paediatric patients with severe haemophilia A receiving a second-generation of rFVIII concentrate formulated with sucrose. *Disorders of coagulation or fibrinolysis.* 1999;
73. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2009; 15(3):676–685.
74. Miesbach W, Krekeler S, Alesci S. Efficacy and safety of Kogenate(registered trademark) Bayer in patients with haemophilia A during surgical procedures 379. *Haemophilia.* 2010; 16:38.
75. Mulcahy R, Walsh M, Scully MF. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia.* 2005; 11(3):208–215.
76. Musso R, Santagostino E, Faradi A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb.Haemost.* 2008; 99(1):52–58.
77. Oldenburg J, Ivaskevicius V, Schroder J, et al. Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Thromb.Haemost.* 2006; 95(5):903–905.
78. Oldenburg J, Petrini P, Faradi A, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Rec. FVIII-FS for the treatment of hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9:370.
79. Oldenburg J, Petrini P, Santagostino E, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Helixate(registered trademark) NexGen for the treatment of hemophilia A 378. *Haemophilia.* 2010; 16:36.
80. Oldenburg J, Petrini P, Santagostino E, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Helixate(registered trademark) NexGen for the treatment of hemophilia A. *Haemophilia.* 2008; 14(suppl 2):1–120.
81. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(2):277–283.
82. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, et al. Immune tolerance induction in hemophilia a patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII (in fact): A retrospective non-interventional study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9:118–119.
83. Rothschild C, Scharrer I, Brackmann HH, et al. European data of a clinical trial with a sucrose formulated recombinant factor VIII in previously treated haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):10–14.
84. Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia.* 2008; 14(2):281–286.
85. Scharrer I. Experience with KOGENATE Bayer in surgical procedures. *Haemophilia.* 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):15–18.
86. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2000; 6(6):614–618.
87. Shi J, Zhao Y, Wu J, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII product for the treatment of previously treated patients with haemophilia A in China. *Haemophilia.* 2007; 13(4):351–356.
88. Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, et al. Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A. *Int J Hematol.* 2000; 72(1):101–107.
89. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. *Blood.* 2006; 108(12):3668–3673.
90. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(3):429–434.
91. Tagliaferri A, Rivolta G, Coppola A, et al. Prophylaxis versus on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study 740. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):819.
92. Tagliaferri A, Rivolta G, Feola G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study: Results at 3 years follow-up 385. *Haemophilia.* 2010; 16:124–125.

93. Tagliaferri A, Rivolta G, Mancuso G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
94. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE(registered trademark) Bayer with Bio-Set(registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system 508. *Haemophilia*. 2010; 16(1):66–71.
95. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE(registered trademark) Bayer with Bio-Set(registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
96. Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, et al. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia*. 2001; 7(3):242–249.
97. Young J, Liu H, Hsueh E, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
98. Young JH, Liu HC, Hsueh EJ, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(4):968–970.
99. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia*. 2010; 16(5):740–746.
100. Auerswald G, Bade A, John J, et al. Prospective study of inhibitor incidence with continuous infusion of factor concentrates during and after surgical procedures in patients with haemophilia A, B, or von willebrand disease 775. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524.
101. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE(R)). *Haemophilia*. 2011; 17(3):407–411.
102. Bacon CL, Singleton EE, White B, et al. Low incidence of factor VIII inhibitor development in the Dublin haemophilia a population following FVIII product switch 726. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):521.
103. Baxter Healthcare Corporation. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A. clinicaltrials.gov.
104. Blanchette V, Shapiro A, Liesner R, et al. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM): pharmacokinetics, safety and efficacy in previously treated patients less than 6 years old. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
105. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(8):1319–1326.
106. Blazek B, Ptoszkova H, Kuhn T. Four years of experience with administration of the recombinant factor VIII Advate(registered trademark) in children 681. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):510.
107. Den U, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia*. 2009; 15(6):1215–1218.
108. Di PJ, Smith M, Mannucci P, et al. ReFacto(R) and Advate(R): a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in patients with hemophilia A. *Transfusion*. 2006; 46:11a.
109. Di PJ, Smith MP, Klamroth R, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2007; 13(2):124–130.
110. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlus AS. The impact of target joint development on health related quality of life for adult hemophilia A patients: Results from the pass study 767. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):809.
111. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlus AS, et al. The relative burden of hemophilia on health related quality of life 759. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):808–809.
112. Epstein JD, Luu H, Yarlus AS, et al. The relative health-related quality of life burden of severe hemophilia A and the impact of target joint development 572. *Blood*. 2009; 114(22):
113. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. The Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) program confirmed actual clinical safety and efficacy of recombinant plasma/albumin-free method factor VIII in Japan. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(SUPPL 2):1–970.
114. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. Long-term clinical safety of Advate [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] among Japanese subjects: a two-year update of the post-authorization safety surveillance program.

115. Fukutake K, Taki M, Hanabusa H, et al. Prophylaxis usage among different age groups with hemophilia in Japan: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) Studies. *Haemophilia*. 2010; 16(suppl 4):1–158.
116. Gruppo R, Collins P, Shapiro A, et al. Long-term clinical evaluation of safety, efficacy and immunogenicity of rFVIII plasma/albumin-free method (rAHF-PFM) in previously treated patients - final report. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
117. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):412–421.
118. Luu H, Kriukov A, Stephens D, et al. The safety and efficacy of ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (rAHF-PFM)] in routine clinical practice: results from post-authorization safety surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. *Hemophilia 2008 World Congress*.
119. Matsushita T, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Prospective advate immune tolerance registry (PAIR) in JPNese hemophilia a patients with inhibitors: An interim report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:469.
120. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Clinical efficacy and safety of Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM) for management of hemostasis. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
121. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(2):217–223.
122. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia*. 2010; 16(6):866–877.
123. Shapiro AD, Santagostino E, Epstein JD, et al. Significant improvement in health-related quality of life with prophylaxis in severe hemophilia A: Results from the rAHF-PFM randomized, controlled prophylaxis study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:827.
124. Spotts G, Luu H, Stephens D, et al. Prospective advate immune tolerance induction registry (pair): Collecting real-world experience with plasma/albumin-free recombinant fVIII 733. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524.
125. Spotts G, Luu H, Wu L, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): An update 392. *Haemophilia*. 2010; 16:78.
126. Spotts GD, Luu H, Yamamoto L, et al. Prospective ADVATE immune tolerance induction registry (PAIR): Results of an interim analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:965–966.
127. Taki M, Fukutake K, Hanabusa H, et al. Post-authorization safety surveillance (PASS) program of antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method (RAHF-PFM) for Japanese hemophilia A patients 755. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1125.
128. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience of previously untreated patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method from post-authorization safety surveillance in JPN. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:468–469.
129. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience with Advate during the first 50 exposure days: data from two post-authorization safety surveillance (PASS) programs in Japan. *Haemophilia*. 2010; 16(suppl 4):1–158.
130. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(1):101–107.
131. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(5):428–437.
132. Valentino L, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in subjects with severe or moderately severe hemophilia a: A multicenter, open-label, randomized, 2-arm, phase 4 clinical study of previously treated patients with advate (antihemophilic factor [recombinant] plasma/albumin-free method) 120. *Pediatric Blood and Cancer*. 2011; 56(6):914.
133. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(3):718–726.

134. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
135. Wong WY, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in hemophilia A: A multicenter, openlabel, randomized, phase 4 clinical study of antihemophilic factor (recombinant), plasma/albuminfree method (RAHF-PFM). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:809–810.
136. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of plasma/albumin-free recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China: A 6 month compassionate use study 377. *Haemophilia*. 2010; 16:32–33.
137. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(2):191–195.
138. Escuriola Ettinghausen C, Vdovin V, Zozulya N, et al. ITI with a VWF-stabilised FVIII concentrate in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis for ITI success: progress report on Octanate in the observational ObsITI study. *53rd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2011;
139. Ewenstein BM, Reininger AJ. Re: low incidence of factor VIII inhibitors in PUPs during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(5):e847–e848.
140. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2006; 12(2):128–132.
141. Jansen M, Klukowska A, Laguna P. Absence of inhibitor development in previously treated patients and a low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with Octanate. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
142. Khair K, Baker K, Henderson L, et al. Octanate™ for immune tolerance in three children with resistant inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
143. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):399–406.
144. Klukowska A, Laguna P, Belyanskaya L, et al. Octanate shows low inhibitor incidence in treatment of previously untreated patients with haemophilia A 173. *Haemophilia*. 2011; 17(2):356.
145. Klukowska A, Laguna P, Jansen M. Low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with octanate 684. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):373.
146. Klukowska A, Laguna P, Komrska V, et al. Low inhibitor incidence in previously untreated hemophilia A patients (PUPs) treated with Octanate(registered trademark) 356. *Haemophilia*. 2010; 16:37.
147. Martinowitz U, Brenner B, Hoffmann R, et al. Pharmacokinetic evaluation, safety and efficacy of Octanate, a new double virus inactivated factor VIII concentrate. *Annals of hematology*. 2000; 79 Suppl 1:A77.
148. Saez A, Bosh N, Boadas N, et al. Pharmacokinetics and acute tolerance of a double virus inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 1999; 5(4):260–265.
149. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100(degrees)C heat after lyophilization 2220. *Transfusion*. 1997; 37(5):517–522.
150. Svirin P, Vdovin V, Shiller E, et al. Interim results of immune tolerance induction in children with an inhibitory form of hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1–120.
151. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, et al. Safety and efficacy of high-purity concentrates in haemophilic patients undergoing surgery by continuous infusion 2029. *Haemophilia*. 1999; 5(6):426–430.
152. Vdovin V, Svirin P, Shiller E, et al. Immune tolerance therapy (ITI) in children with FVIII inhibitors: Progress report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:581.
153. Vorobyev P, Borisenko O, Zozulya N, et al. Evaluation of QoL in the treatment of hemophilia A patients with inhibitors before and after ITI therapy with Octanate(registered trademark) 396. *Haemophilia*. 2010; 16:34.
154. Zozulya N, Plyushch O. Cost effectiveness analysis for Octanate(registered trademark) in ITI in comparison to NovoSeven(registered trademark) in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: Russian experience 390. *Haemophilia*. 2010; 16:40–41.
155. Zozulya N, Plyushch O, Vdovin V, et al. Immune tolerance induction with Octanate(registered trademark) in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: Progress report on an ongoing prospective data collection 326. *Haemophilia*. 2010; 16:41.
156. Zozulya NI. Treatment of haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: ITI with octanate(registered trademark) 762. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1127–1128.

157. Abbuehl B, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Interim analysis of phase III prospective multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, immunogenicity, safety and efficacy of Immunate solvent detergent (Immunate S/D) in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(suppl 3):5–13.
158. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematologica*. 2008; 119(2):89–97.
159. Nemes L, Lissitchkov T, Klukowska A, et al. Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007; 13(1):9–11.
160. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011; 9(4):700–710.
161. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(6):535–544.
162. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *British Journal of Haematology*. 2002; 116(2):383–389.
163. Soucie JM, Siwak EB, Hooper WC, et al. Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation. *Transfusion*. 2004; 44(8):1179–1185.
164. Public statement. EMEA completes the review of the recombinant factor VIII products and inhibitor development.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500011389.pdf (24.1.2012).
165. FDA: Summary of basics for Approval.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM093516.pdf> (24.1.2012).
166. FDA: Recombinate.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200911.pdf> (24.1.2012).
167. FDA: Kogenate-FS.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214752.pdf> (24.1.2012).
168. Post-Approval Pediatric Adverse Event Review: Kogenate-FS.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM216302.pdf> (24.1.2012).
169. Kadar JG, Schuster J, Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007; 13(1):104–105.
170. Pernod G, Armari C, Barro C, et al. Anaphylaxis following the use of a plasma-derived immunopurified monoclate-P, and the recombinant Recombinate and Kogenate factor VIII: a therapeutic challenge. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 1999; 5(2):143–144.
171. Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. *Transfusion*. 1996; 36(4):358–361.
172. Rivolta G.F, di Perna C., Franchini M. Management of coronary artery disease in a severe haemophilia patient with high titre inhibitor and anaphylaxis. *Haemophilia*. 2009; (15):1159–1179.
173. Suzuki T, Arai M, Miyasaka S, et al. Factor VIII inhibitor developed in a 60-year-old patient with mild hemophilia A after surgery for colon cancer. *International Journal of Hematology*. 1995; 62(2):127–132.
174. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: a systematic review. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;
175. Adelaide Health Technology Assessment, University of Adelaide. Health Technology Assessment Unit, Australian Health Ministers' Advisory Council, et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products [electronic resource] / [Adelaide Health Technology Assessment]*. Barton, ACT: 2006.
176. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, et al. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; 9:CD003429.

177. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, et al. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2003; 9(4):464–520.
178. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012; 81(1):82–93.
179. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2010; 8(6):1256–1265.
180. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A., et al. Therapeutic properties and safety of recombinant factor VIII and factor IX. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2009; 119(6):403–409.
181. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(3):510–516.
182. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-0244. Listopad 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R5-hemofilia-dzieci/hemofilia_prewencja%20raport.pdf (30.1.2012).
183. Windyga J. OsoczoPOCHodne koncentraty czynników krzepnięcia. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(2):501–510.
184. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *Br J Haematol*. 2002; 116(2):383–389.
185. Gringeri A, Lundin B, Von MacKensen S, et al. A randomized clinical trial on prophylaxis vs. episodic treatment in children with haemophilia A: The ESPRIT study 375. *Haemophilia*. 2010; 16:29–30.
186. Hermans C, Brackmann H-H, Schinco P, et al. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011;
187. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011; 9(11):2180–2192.

21. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
Tabela 2.	Hemofilia, zapadalność na 100 000 noworodków płci męskiej	21
Tabela 3.	Liczba zarejestrowanych chorych na hemofilię w Polsce (dane na 2011 r.) [5].....	21
Tabela 4.	Objawy występujące w poszczególnych postaciach hemofilii A	24
Tabela 5.	Wyniki badań przesiewowych hemostazy w diagnostyce różnicowej skaz krwotocznych [2, 9].....	25
Tabela 6.	Charakterystyka preparatów rekombinowanych czynnika VIII.....	28
Tabela 7.	Podsumowanie najważniejszych zaleceń postępowania w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią	32
Tabela 8.	Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII w leczeniu na żądanie lub profilaktyce wtórnej wśród dorosłych pacjentów z hemofilią typu A	35
Tabela 9.	Najczęściej stosowane preparaty czynnika VIII stosowane w profilaktyce wtórnej lub pierwotnej oraz w leczeniu na żądanie wśród dzieci z hemofilią typu A.....	35
Tabela 10.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów	38
Tabela 11.	Zalecane dawkowanie Recombinate [30]	40
Tabela 12.	Zalecane dawkowanie Kogenate Bayer [32]	42
Tabela 13.	Zalecane dawkowanie Advate [35].....	44
Tabela 14.	Zalecane dawkowanie Octanate [37, 38]	46
Tabela 15.	Zalecane dawkowanie Immunate [41]	48
Tabela 16.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	52
Tabela 17.	Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Recombinate	60
Tabela 18.	Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate.....	61
Tabela 19.	Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Kogenate Bayer	65
Tabela 20.	Charakterystyka badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer	67
Tabela 21.	Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Advate.....	72
Tabela 22.	Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate.....	74
Tabela 23.	Skale wykorzystane do oceny skuteczności ITI w badaniu klinicznym dotyczącym preparatu Octanate	78
Tabela 24.	Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Octanate	79
Tabela 25.	Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniu Nemes 2008 dotyczące preparatu Immunate.....	82
Tabela 26.	Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate	83
Tabela 27.	Liczba krwawień u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Recombinate i Kogenate	84
Tabela 28.	Liczba krwawień dostawowych u pacjentów stosujących Recombinate w profilaktyce długoterminowej.....	85
Tabela 29.	Liczba pacjentów z krwawieniami stosujących profilaktykę długoterminową Recombinate i Kogenate	85
Tabela 30.	Liczba jednostek zużytych w profilaktyce długoterminowej krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate.....	86
Tabela 31.	Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w profilaktyce około zabiegowej, oceniana przez lekarza wykonującego procedurę inwazyjną	87
Tabela 32.	Utrata krwi w trakcie zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących Recombinate.....	87

Tabela 33.	Liczba krwawień pozabiegowych ogółem u pacjentów stosujących Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej	88
Tabela 34.	Liczba infuzji Recombinate zastosowanych w profilaktyce okołozabiegowej	88
Tabela 35.	Liczba jednostek zużytych w profilaktyce okołozabiegowej krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate.....	89
Tabela 36.	Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w leczeniu doraźnym wg oceny badacza.....	90
Tabela 37.	Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w leczeniu doraźnym wg oceny pacjenta.....	91
Tabela 38.	Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Recombinate w leczeniu doraźnym	92
Tabela 39.	Liczba infuzji Recombinate ogółem w leczeniu doraźnym	93
Tabela 40.	Łączna liczba jednostek zużytych w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate	93
Tabela 41.	Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Recombinate	94
Tabela 42.	Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI u pacjentów stosujących Recombinate	94
Tabela 43.	Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Recombinate	95
Tabela 44.	Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Recombinate	96
Tabela 45.	Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Recombinate i Kogenate.....	96
Tabela 46.	Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Recombinate.....	97
Tabela 47.	Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Recombinate	97
Tabela 48.	Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Recombinate	98
Tabela 49.	Liczba pacjentów stosujących Recombinate, u których stwierdzono obecność inhibitora.....	99
Tabela 50.	Liczba pacjentów stosujących Recombinate z inhibitorem przejściowym	99
Tabela 51.	Liczba pacjentów stosujących Recombinate z inhibitorami w podziale ze względu na szczytowy poziom inhibitora	100
Tabela 52.	Liczba pacjentów z inhibitorami w trakcie stosowania Recombinate w podziale ze względu na czas wystąpienia inhibitora	100
Tabela 53.	Mediana liczby dni ekspozycji na Recombinate, po których stwierdzono obecność inhibitora	101
Tabela 54.	Prawdopodobieństwo pozostania w stosowanym schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII w zależności od czasu	101
Tabela 55.	Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla porównania Recombinate z innymi koncentratami FVIII	102
Tabela 56.	Działania niepożądane potencjalnie związane z przyjmowaniem Recombinate.....	103
Tabela 57.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce długoterminowej.....	104
Tabela 58.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej.....	105
Tabela 59.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w leczeniu doraźnym.....	105
Tabela 60.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Recombinate w ITI	106
Tabela 61.	Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Recombinate.....	107
Tabela 62.	Częstość krwawień u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej.....	109
Tabela 63.	Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej.....	110
Tabela 64.	Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej.....	110
Tabela 65.	Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej.....	111
Tabela 66.	Liczba pacjentów stosujących profilaktykę Kogenate Bayer, u których wystąpiły krwawienia	111
Tabela 67.	Dawki preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce	113

Tabela 68.	Liczba zastosowanych infuzji preparatu Kogenate Bayer z uwzględnieniem przyczyny podania u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową	114
Tabela 69.	Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce około zabiegowej, dokonywana przez lekarza wykonującego zabieg	114
Tabela 70.	Utrata krwi podczas zabiegów u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej.....	116
Tabela 71.	Liczba krwawień pozabiegowych u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej.....	116
Tabela 72.	Dawka preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej.....	117
Tabela 73.	Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym w ocenie badacza.....	119
Tabela 74.	Częstość krwawień u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym z uwzględnieniem etiologii krwawienia	120
Tabela 75.	Liczba krwawień u pacjentów stosujących leczenie doraźne preparatem Kogenate Bayer	121
Tabela 76.	Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym	122
Tabela 77.	Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym	122
Tabela 78.	Liczba krwawień u pacjentów stosujących leczenie doraźne z uwzględnieniem stopnia ciężkości.....	123
Tabela 79.	Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer, u których wystąpiły krwawienia	123
Tabela 80.	Dawka preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym.....	125
Tabela 81.	Dawkowanie preparatu Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym u pacjentów stosujących wyłącznie profilaktykę długoterminową.....	127
Tabela 82.	Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Kogenate Bayer.....	127
Tabela 83.	Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI u pacjentów stosujących Kogenate Bayer.....	128
Tabela 84.	Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Kogenate Bayer.....	128
Tabela 85.	Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących preparat Kogenate Bayer	129
Tabela 86.	Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Kogenate Bayer	131
Tabela 87.	Liczba zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących preparat Kogenate Bayer	132
Tabela 88.	Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Kogenate Bayer.....	134
Tabela 89.	Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Kogenate Bayer.....	135
Tabela 90.	Liczba pacjentów utraconych z badania w czasie stosowania preparatu Kogenate Bayer	136
Tabela 91.	Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer, u których stwierdzono obecność inhibitora	137
Tabela 92.	Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer z inhibitorem przejściowym	138
Tabela 93.	Liczba pacjentów stosujących Kogenate Bayer z inhibitorami w podziale na szczytowy poziom inhibitora.....	138
Tabela 94.	Liczba pacjentów z inhibitorami stosującymi preparat Kogenate Bayer w podziale ze względu na czas wystąpienia inhibitora	139
Tabela 95.	Mediana liczby dni ekspozycji na Kogenate Bayer, po którym stwierdzono obecność inhibitora.....	140
Tabela 96.	Ryzyko rozwinięcia inhibitora dla porównania Kogenate Bayer z innymi preparatami.....	141
Tabela 97.	Liczba zgonów raportowana dla preparatu Kogenate Bayer.....	141
Tabela 98.	Działania niepożądane u pacjentów stosujących Kogenate Bayer	142
Tabela 99.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej.....	145
Tabela 100.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej.....	146
Tabela 101.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w leczeniu doraźnym	147
Tabela 102.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Kogenate Bayer w ITI.....	148
Tabela 103.	Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Kogenate Bayer	149

Tabela 104. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce długoterminowej	151
Tabela 105. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce długoterminowej (liczba zdarzeń).....	151
Tabela 106. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej.....	152
Tabela 107. Porównanie częstości krwawień dostawowych przed i po zastosowaniu preparatu Advate w profilaktyce	153
Tabela 108. Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej.....	154
Tabela 109. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej.....	154
Tabela 110. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej.....	155
Tabela 111. Liczba pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Advate, u których wystąpiły krwawienia.....	155
Tabela 112. Średnia dawka na infuzję u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce długoterminowej.....	156
Tabela 113. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową w okresie przed i po zastosowaniu Advate	157
Tabela 114. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w profilaktyce okołozabiegowej.....	158
Tabela 115. Liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym preparatu Advate w profilaktyce okołozabiegowej.....	159
Tabela 116. Utrata krwi w trakcie zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce okołozabiegowej	160
Tabela 117. Utrata krwi w trakcie zabiegów (mL) u pacjentów stosujących Advate w ramach profilaktyki okołozabiegowej.....	160
Tabela 118. Liczba krwawień raportowanych podczas profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Advate.....	161
Tabela 119. Dawka Advate w profilaktyce okołozabiegowej	162
Tabela 120. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Advate w leczeniu doraźnym.....	164
Tabela 121. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym.....	165
Tabela 122. Roczna częstość krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu doraźnym.....	166
Tabela 123. Częstość krwawień dostawowych u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate.....	166
Tabela 124. Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu doraźnym	167
Tabela 125. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym.....	167
Tabela 126. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym.....	168
Tabela 127. Liczba krwawień w podziale ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Advate w leczeniu doraźnym.....	168
Tabela 128. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate w leczeniu doraźnym, u których wystąpiły krwawienia	169
Tabela 129. Dawki preparatu Advate w leczeniu doraźnym.....	170
Tabela 130. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate	171
Tabela 131. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI z wykorzystaniem preparatu Advate	171
Tabela 132. Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI z wykorzystaniem preparatu Advate.....	172
Tabela 133. Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Advate	172
Tabela 134. Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Advate.....	173
Tabela 135. Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi dla porównania Advate z ReFacto.....	175
Tabela 136. Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate	176

Tabela 137. Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Advate	176
Tabela 138. Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi dla porównania Advate z ReFacto	177
Tabela 139. Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate	178
Tabela 140. Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Advate	179
Tabela 141. Liczba pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych w trakcie stosowania Advate	180
Tabela 142. Liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora dla porównania Advate z ReFacto	180
Tabela 143. Liczba pacjentów stosujących Advate, u których stwierdzono obecność inhibitora	181
Tabela 144. Odsetek pacjentów z inhibitorem przejściowym	182
Tabela 145. Liczba zgonów dla porównania Advate z ReFacto	182
Tabela 146. Liczba zgonów raportowanych w badaniach dla Advate	182
Tabela 147. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Advate	183
Tabela 148. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce długoterminowej	186
Tabela 149. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w profilaktyce okołozabiegowej	187
Tabela 150. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w leczeniu doraźnym	188
Tabela 151. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Advate w ITI	190
Tabela 152. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Advate	191
Tabela 153. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w profilaktyce długoterminowej	192
Tabela 154. Średnia dawka na infuzję u pacjentów stosujących Octanate w profilaktyce długoterminowej	193
Tabela 155. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w profilaktyce okołozabiegowej	194
Tabela 156. Krwawienia raportowane u pacjentów stosujących Octanate podczas profilaktyki okołozabiegowej	194
Tabela 157. Dawka Octanate w profilaktyce okołozabiegowej	195
Tabela 158. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Octanate w leczeniu doraźnym	196
Tabela 159. Dawka preparatu Octanate w leczeniu doraźnym	197
Tabela 160. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI u pacjentów stosujących Octanate	197
Tabela 161. Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących Octanate	198
Tabela 162. Liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Octanate	198
Tabela 163. Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate	200
Tabela 164. Liczba działań niepożądanych u pacjentów stosujących Octanate	200
Tabela 165. Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate	201
Tabela 166. Liczba ciężkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących Octanate	201
Tabela 167. Liczba pacjentów stosujących Octanate, u których stwierdzono obecność inhibitora	202
Tabela 168. Liczba pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania Octanate	202
Tabela 169. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Octanate	203
Tabela 170. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce długoterminowej	204
Tabela 171. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w profilaktyce okołozabiegowej	204
Tabela 172. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w leczeniu doraźnym	205
Tabela 173. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Octanate w ITI	205
Tabela 174. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Octanate	206
Tabela 175. Częstość krwawień raportowanych u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej	207
Tabela 176. Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej	207
Tabela 177. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej	208

Tabela 178. Liczba pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową Immunate, u których wystąpiły krwawienia	208
Tabela 179. Dawka Immunate w profilaktyce długoterminowej	209
Tabela 180. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Immunate w leczeniu doraźnym wg skali CER.....	210
Tabela 181. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym wg skali ES	210
Tabela 182. Liczba krwawień u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym	211
Tabela 183. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym	211
Tabela 184. Liczba krwawień w podziale na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym	212
Tabela 185. Liczba pacjentów stosujących Immunate w leczeniu doraźnym, u których wystąpiły krwawienia	212
Tabela 186. Średnia dawka Immunate w leczeniu doraźnym	213
Tabela 187. Występowanie działań niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Immunate.....	214
Tabela 188. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Immunate z uwzględnieniem stopnia ciężkości.....	214
Tabela 189. Liczba pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych w trakcie stosowania Immunate.....	215
Tabela 190. Liczba pacjentów stosujących Immunate, u których stwierdzono obecność inhibitora.....	215
Tabela 191. Liczba zgonów raportowanych w badaniach dla Immunate	215
Tabela 192. Działania niepożądane u pacjentów stosujących Immunate	216
Tabela 193. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w profilaktyce długoterminowej.....	216
Tabela 194 . Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności Immunate w leczeniu doraźnym.....	217
Tabela 195. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Immunate.....	218
Tabela 196. Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Recombinate/Advate okresie obserwacji wynoszącym 82,5 mies. (na podstawie badania ESPRIT)	221
Tabela 197. Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Kogenate Bayer/Kogenate w 49-mies. okresie obserwacji (na podstawie badania Manco-Jonson 2007).....	223
Tabela 198. Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	235

22. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Pierwotna i wtórna hemostaza [zmodyfikowane na podstawie prezentacji szkoleniowych Baxter Healthcare Corporation].....	23
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM.....	57