



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-6/2012

Data ukończenia: 22 sierpnia 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	TAK	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-

Wykaz skrótów

ABL – (ang. – Actual Blood Loss) rzeczywista utrata krwi
ADH – (ang. – Antidiuretic Hormone) hormon antydiuretyczny
AEs – (ang. – Adverse events) działania niepożądane
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHF – (ang. – Antihemophilic factor) czynnik/globulina antyhemofilowa
APTT – (ang. – Activated Partial Thromboplastin Time) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWF Ag – (ang. – Von Willebrand Factor Antigen) antygen czynnika von Willebranda
BD – Brak danych
BDD-rFVIII – (ang. – B-Domain-Deleted Recombinant Factor VIII) rekombinowany czynnik VIII bez domeny B
BT – (ang. – Bleeding Time) czas krwawienia
BU – (ang. – J Bethesda Units) jednostki w systemie Bethesda
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
EACA – (ang. – Epsilon-aminocaproic acid) kwas epsilon-aminokapronowy
EBL – (ang. – Estimated Blood Loss) szacowana utrata krwi
FEIBA – (ang. – Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent) zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII
FFP – (ang. – Fresh frozen plasma) świeżo mrożone osocze
FL-rFVIII – (ang. – Full-Length Recombinant Factor VIII) pełnołańcuchowy rekombinowany czynnik VIII
FU – (ang. – Follow-up) okres obserwacji
FVIII – (ang. – Factor VIII) czynnik VIII
ITI – (ang. – Immune Tolerance Induction), indukcja tolerancji immunologicznej
IU(j.m.)/kg – (ang. – International Units/Kilogram), jednostki międzynarodowe/kilogram
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
N – Liczba pacjentów
NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
P – profilaktyka
PCC – (ang. – Prothrombin Complex Concentrate) koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny
pdFVIII – (ang. – Plasma-Derived Factor VIII) osoczopochodny koncentrat czynnika VIII
PTP – (ang. – Previously Treated Patients), pacjenci wcześniej leczeni FVIII
PUP – (ang. – Previously Untreated Patients), pacjenci wcześniej nieleczeni FVIII
rFVIII – (ang. – Recombinant Factor VIII) rekombinowany koncentrat czynnika VIII
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

MTP– (ang. – Minimally Treated Patients), pacjenci minimalnie leczeni FVIII

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii oraz technologii alternatywnych.....	10
2.3. Problem zdrowotny.....	12
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	21
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	21
2.4.2. Status rejestracyjny	21
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	22
3. Ocena analizy klinicznej	24
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	24
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	24
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.1.3. Opis wybranych komparatorów	31
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	65
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	65
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	66
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	82
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	87
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	89
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	89
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	89
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	93
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	94
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	95
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	101
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	102
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	110
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	110
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	114
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	114
5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy	119

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	120
7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	120
7.1. Rekomendacje kliniczne	120
7.2. Rekomendacje refundacyjne.....	125
7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	125
8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	126
9. Opinie ekspertów.....	128
10. Kluczowe informacje i wnioski	130
11. Źródła.....	137
12. Załączniki	144

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

05.06.2012 r., MZ-PLA-460-15665-1/EM/12

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083398;
- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736997;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083350;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736980;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083343;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736973;

Wnioskowane wskazanie:

- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest złożenie centralnego dostępu żylnego

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

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

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

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- - Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083398;
- - Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736997;
- - Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083350;
- - Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736980;
- - Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083343;
- - Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736973;

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

Baxter Polska
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Baxter Polska
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa, Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną (Octocog alfa):

1. BAXTER AG, NIEMCY (Advate)
2. BAYER AG, NIEMCY (Kogenate Bayer)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 05.06.2012 r., znak MZ-PLA-460-15665-1/EM/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją oraz ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398;
- Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990083350;
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990736980;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990083343;
- Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990736973;

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Wskazania refundacyjne ujęte we wniosku dla produktów leczniczych Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU, (octocog alfa) to:

- „pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest złożenie centralnego dostępu żylnego.”

Wraz z wnioskiem do AOTM przesłano następujące analizy HTA:

- Analiza kliniczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wersja 1.00. [redacted]
- Aneks. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wersja 1.00. [redacted]
- Analiza ekonomiczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 1.0. [redacted]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 1.0. [redacted]

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Projekt opisu programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B”.

W ramach ww. projektu programu lekowego produkty Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU (octocog alfa) mogłyby być stosowane w:

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień:

- „1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników

krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

- „1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

- „2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”
- „2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Aktualnie obowiązujący program „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” nie przewiduje możliwości wykorzystania koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji w ww. punktach.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 20.07.2012 r., znak AOTM-OT-4351-6(19)/GN/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych. Dodatkowo w ww. piśmie odniesiono się do niezgodności w charakterystykach populacji zawartych we wniosku, Charakterystyce Produktu Leczniczego, projekcie programu lekowego oraz przedłożonych analizach HTA.

Pismami z dnia 20.07.2012 r., znak: MZ-PLR-460-14548-10/KWA/12, MZ-PLR-460-14548-9/KWA/12, MZ-PLR-460-14548-7/KWA/12, MZ-PLR-460-14548-8/KWA/12, MZ-PLR-460-14548-6/KWA/12, MZ-PLR-460-14548-5/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 20.07.2012 r., znak AOTM-OT-4351-6(19)/GN/2012.

Pismem otrzymanym dnia 10.08.2012 r., znak MZ-PLR-460-14548-11/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- Analiza kliniczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wersja 1.00. [redacted]
- Aneks. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wersja 1.00. [redacted]
- Analiza ekonomiczna. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 2.0. [redacted]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Zastosowanie preparatu Recombinate® w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wersja 2.0. [redacted]

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

W omawianym wskazaniu Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU (octocog alfa) Advate, Kogenate Bayer (octocog alfa), Beriate, Immunate Baxter, Octanate (Factor VIII coagulationis humanus) nie były wcześniej

oceniane przez AOTM. Natomiast w 2011 roku ocenie poddano „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. Wśród głównych celów programu wymienia się m.in.:

- „leczenie krwawień koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia u dzieci, które nie otrzymywały wcześniej preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz u dzieci nowo włączanych do leczenia, na tych samych zasadach, niezależnie od ciężkości hemofilii, od roku 2012.”;
- „zapewnienie stosowania w terapii ITI koncentratów rekombinowanych czynników VIII i IX dzieciom, które wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a stosowały w terapii „na żądanie” koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, od roku 2012”.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia/Rekomendacja RK/RP / Prezesa AOTM
Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r.	<p><u>Treść:</u> Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.</p>
Opinia RK nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r.	<p><u>Treść:</u> Rada Konsultacyjna wyraża pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.</p>

2.3. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej, etiologia i patogeneza

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi.

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

Czynnik VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Czynnik VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnik von Willebranda chroni cz. VIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania cz. VIII wynosi około 12 h.

Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu cz. VIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu cz. VIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem cz. VIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem cz. VIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy cz. VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.

Rozpoznanie ustala się w oparciu o objawy kliniczne, wywiad rodzinny i wyniki badań laboratoryjnych; niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A jest wykazanie zmniejszonej aktywności cz. VIII w osoczu.

Rozpoznanie hemofilii A opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 1). [116, 136]

Tabela 2. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A

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

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

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

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

W hemofilii umiarkowanej wylewy krwi do stawów występują rzadziej niż w postaci ciężkiej i rzadko prowadzą do zwyrodnienia, rzadko występują krwawienia do mięśni natomiast krwawienia pourazowe zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.

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

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

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

Epidemiologia

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

Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do 1 lipca 2011 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 277 pacjentów, w tym 2 216 chorych na hemofilię A (Tabela 2). Hemofilia A występuje w Polsce sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A.

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

Rodzaj skazy	Liczba chorych
ciężka	1037
powikłana inhibitorem	156
umiarkowana	325
łagodna	698
Hemofilia A (łącznie):	2216

*Dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii aktualne na lipiec 2011 r.

Według danych Narodowego Centrum Krwi liczba pacjentów (dorosłych i dzieci z Hemofilią A) przyjmujących koncentraty czynnika VIII krzepnięcia w ramach "Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005 - 2011" to 1 658 chorych (dane od 01.01. do 31.12.2009 r.), w tym 146 pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. W czasie od 01.01. do 31.12.2010 r. liczba ta wzrosła do 1836 chorych, w tym 171 pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. Łącznie w latach 2009-2010 w ramach programu 3494 pacjentów przyjmowało koncentraty czynnika VIII krzepnięcia (Tabela 3).

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

Lp.	Realizator programu	od 01.01. do 31.12.2009 r.		od 01.01. do 31.12.2010 r.	
		Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem	Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem*
1	RCKiK Białystok	38	1	39	1
2	RCKiK Bydgoszcz	80	1	78	2
3	RCKiK Gdańsk	65	12	78	10
4	RCKiK Katowice	162	12	182	14
5	RCKiK Kielce	44	4	47	5
6	RCKiK Kraków	130	12	155	16+1
7	RCKiK Lublin	94	6	111	9+2
8	RCKiK Łódź	77	7	75	7
9	RCKiK Olsztyn	51	3	55	4+1
10	RCKiK Opole	26	1	33	1
11	RCKiK Poznań	131	16	145	8+4
12	RCKiK Rzeszów	83	4	87	3
13	RCKiK Szczecin	51	6	47	18+1
14	RCKiK Warszawa	114	1	114	0
15	RCKiK Wrocław	109	4	122	2+3
16	RCKiK Zielona Góra	28	5	52	4
17	IHiT w Warszawie	229	51	245	47+8
Razem		1512	146	1665	171
		1 658		1836	
		3494			

*w tym 20 pacjentów z hemofilią nabytą i z inhibitorem, RCKiK - Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Źródło: dane Narodowego Centrum Krwi

Dane dotyczące liczebności populacji dzieci chorych na hemofilię A i B w Polsce w latach 2005-2012, z wyodrębnieniem poszczególnych subpopulacji uzyskano za pośrednictwem Narodowego Centrum Krwi (NCK) – Tabela 4., 5. i 6.[91]

Tabela 5. Liczebność populacji dzieci (<18 r.ż.) chorych na hemofilię A w Polsce – NCK, dane z 2010r.

Parametr	Hemofilia A
	Dane do grudnia 2010 r.
Liczba pacjentów w wieku <18 r.ż. z hemofilią A	489
Liczba pacjentów w wieku <18 r.ż. z hemofilią A – postać ciężka	340
Liczba pacjentów w wieku <18 r.ż. z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora	26

Tabela 6. Liczebność populacji dzieci (<18 r.ż.) chorych na hemofilię A i B powikłaną obecnością inhibitora - na podstawie danych "Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005 - 2011", realizowanego przez NCK

Parametr	Hemofilia A
	Dane do grudnia 2011r.
Dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora	83
Dzieci z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora	19
Łącznie	102

Z danych NCK wynika, że aktualnie populacja osób <18 r.ż. kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami czynnika VIII to 550 dzieci z różnym stopniem ciężkości hemofilii A oraz 83 dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora.[91]

Tabela 7. Liczebność populacji dzieci (<18 r.ż.) chorych na hemofilię A w Polsce – NCK, dane do lipca 2012r.

Parametr	Hemofilia A	Hemofilia B
Postać ciężka	350	70
Postać umiarkowana	100	30
Postać łagodna	100	30
Łącznie	550	130

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII) i ICD-10: D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX) w Polsce to odpowiednio: (Tabela 7)

- 2095 oraz 467 chorych w 2010 roku;
- 2009 oraz 402 chorych w 2011 roku;
- 1252 oraz 227 chorych w 2012 roku (stan na 12.07.2012). [92]

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67. Według danych NFZ (stan na 12.07.2012)

Rok realizacji	Kod rozpoznania głównego ICD 10	Liczba PESELI
2010	D66	2095
	D67	467
	Łącznie	2465
2011	D66	2009
	D67	402
	Łącznie	2331
2012	D66	1252
	D67	227
	Łącznie	1446

Według opinii ekspertów klinicznych:

- „Populacja chorych na hemofilię A (wcześniej nieleczonych preparatami osoczopochodnymi) kwalifikująca się do leczenia: rekombinowanymi koncentratami czynnika VIII drugiej i trzeciej generacji to 23 chorych; osoczopochodnymi koncentratami czynnika VIII w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej to około 330 chorych. Około 350 dzieci jest aktualnie objętych programem terapeutycznym; liczba nowych chorych jest trudna do ustalenia, bo większość noworozpoznanych chorych leczona jest koncentratami rekombinowanymi cz.VIII ≥ II generacji; będzie to zatem nie więcej, niż kilkoro dzieci, które otrzymały krew lub osocze w związku z brakiem rozpoznania i pośpiechem w konieczności zahamowania u nich krwawienia.”
- „W Polsce jest obecnie ok. 425 dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. ze zdiagnozowaną hemofilią A, z czego prawie połowa ma postać ciężką (Grupa ds. Hemostazy PTHiT). Czyli programem profilaktyki objętych byłoby ok. 200 dzieci.”
- „Według danych zawartych w programie terapeutycznym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” liczba zarejestrowanych chorych na hemofilię A poniżej 18 r.ż. wynosiła w 2008 425 osób (dane NCK). Obecnie programem terapeutycznym objętych jest około 350 dzieci. Są to dzieci z ciężką postacią hemofilii i wyjątkowo niektóre dzieci z postacią umiarkowaną, które mają wylewy do stawów; ponadto część dzieci (do 50 osób) otrzymuje leczenie w ramach badań klinicznych. Programem terapeutycznym NFZ objęte są jeszcze dzieci z inhibitorami w trakcie wywoływania immunotolerancji (ITI) lub po nieskutecznym ITI. Oszacowanie liczby nowych chorych jest trudne; gdyż większość dzieci z nowo rozpoznaną hemofilią A otrzymuje rekombinowany czynnik krzepnięcia co najmniej II (lub powyżej II) generacji. Leczenie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII obejmuje dzieci, które nie otrzymywały jeszcze osoczopochodnych czynników krzepnięcia tzw. PUP (previously untreated patients). Dzieci, które już otrzymały czynnik osoczopochodny, osocze czy krew nie są leczone rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia drugiej lub powyżej drugiej generacji. Ich liczba, w moim odczuciu, może sięgać kilka przypadków rocznie.”

Leczenie**Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii A**

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się:

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

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

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

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

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

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	20–30	1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-łędźwiowy: – początkowo – następnie	80–100 30–60	40–50 15–30	1–2 3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy /głowa: – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–14
Krwawienie z p. pokarmowego – początkowo – następnie	80–100 50	40–50 25	1–6 7–14
Istotny klinicznie krwiomocz	50	25	3–5
Głębokie zranienia	50	25	5–7
Operacje chirurg. – przed operacją – po operacji	80–100 60–80 40–60	40–50 30–40 20–30	1–3 4–6 7–14

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	Czas leczenia (dni)
	30–50	15–25	
Usuwanie zębów	50	25	jednorazowo przed zabiegiem

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

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

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

Leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem

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

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

Tabela 10. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego cz. VIII	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna# (Minirin, Ferring)	0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 24 h*
aPCC (Feiba, Baxter-Immuno)	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h**
rVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk)	90–120 mg/kg /i.v./ co 2–4 h lub pojedyncza dawka 270 mg/kg /i.v.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy### (Exacyl, Polfa Warszawa)	15 mg/kg /p.o./ lub /i.v./ co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)

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

Jak już wspomniano powikłaniem leczenia koncentratem czynnika VIII (rzadziej IX) jest wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku. Dotyczy to 15-20% leczonych pacjentów. Leczenie wymaga wtedy odpowiedniej korekty, po określeniu poziomu inhibitora (w jednostkach Bethesda, j.b.) – Tabela 10.[137]

Tabela 11. Leczeni hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika VIII/IX

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

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

Rekombinowane czynniki krzepnięcia I generacji

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

Rekombinowane czynniki krzepnięcia II generacji

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

Rekombinowane czynniki krzepnięcia III generacji

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

Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji

Rekombinowane czynniki krzepnięcia IV generacji stanowią zupełnie nową klasę preparatów będącą obecnie w trakcie badań klinicznych w wielu krajach, w tym w Polsce. Rekombinowany czynnik VIII IV generacji pozbawiony domeny B, jako pierwszy na świecie uzyskiwany jest z komórek ludzkich (**Human-cl rhFVIII**). Medium hodowlane stanowią komórki HEK 293F (Human Embrionic Kidney). Komórki te pochodzą z embrionalnej tkanki nerki ludzkiej. W celu uzyskania nieśmiertelnych klonów komórki te zmodyfikowano genami pochodzącymi z adenowirusów. Następnym etapem syntezy była transfekcja z wykorzystaniem ludzkiego cDNA kodującego wytwarzanie czynnika VIII. W drodze selekcji, do dalszej hodowli wybrano klon oznaczony numerem 293. Jest on przystosowany do trwałego wytwarzania ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII oraz do wzrostu na pożywkach wolnych od dodatków komponentów osoczo pochodnych lub zwierzęcych, tzw. serum free (F). Jako substraty wzrostowe służą białka pochodzenia roślinnego (tzw. peptony) będące głównie źródłem związków azotowych oraz rekombinowana insulina ludzka.[116,136]

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

Tabela 12. Porównanie generacji czynników rekombinowanych

Generacja	Produkt	Linia komórkowa	Produkowane białko	Oszczowe lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek	Stabilizator	Technologia oczyszczania i inaktywacji wirusów	Zarejestrowane w Polsce wskazania do stosowania
I generacja	Recombinate	CHO	Czynnik VIII	Tak	Albumina ludzka	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
II generacja	Kogenate Bayer	BHK	Czynnik VIII	Tak	Sacharoza, Polisorbat 80, podłoża z ludzkimi albuminami	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa); Metoda solvent/detergent	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
III generacja	Advate	CHO	Czynnik VIII	Nie	Mannitol, Polisorbat 80	Chromatografia immunoabsorbcyjna; Nanofiltracja; Chromatografia jonowymienna (kationowa i anionowa)	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
	Refacto AF	CHO	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80	Chromatografia jonowymienna; Metoda solvent/detergent; Chromatografia immunoabsorbcyjna z wykorzystaniem syntetycznego ligandu; Nanofiltracja	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)
IV generacja	Human-cl rhFVIII	HEK 293F	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	-	Metoda solvent/detergent; Nanofiltracja (Planova 20)	<u>Wskazania w trakcie badań:</u> leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Profilaktyka krwawień po zabiegach chirurgicznych

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 13. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [24,25,26]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083398; Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736997; Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083350; Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736980; Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990083343; Recombinate 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, , kod EAN 5909990736973;
Substancja czynna	octocog alfa
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania	Recombinate – grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: VIII czynnik krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD02, zawiera rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia (octocog alfa). Octocog alfa jest oczyszczonym białkiem składającym się z 2332 aminokwasów. Posiada ono sekwencję aminokwasową porównywalną z czynnikiem VIII, a modyfikacje posttranslacyjne tego białka są podobne jak cząsteczki izolowanej z osocza. Rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia jest glikoproteina produkowaną przez modyfikowane w drodze inżynierii genetycznej komórki ssacze, pochodzące z linii komórek jajanika chomika chińskiego. Po podaniu, w krążeniu pacjenta chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	11.12.2007 r.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia; pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest złożenie centralnego dostępu żylnego
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	25 j.m./ml, 50 j.m./ml, 100 j.m./ml
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Recombinate 250 IU, 500 IU, 1000 IU jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych, od noworodków do osób dorosłych.

	<p>2. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>3. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowo powstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z hemofilią powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; • Pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 2—3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 1—2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1 Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <p>1) RTG stawów – nie częściej niż raz w roku;</p> <p>2) USG stawów – nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>3) NMR – w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p>2 W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <p>1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</p> <p>4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti-HBe, DNA HBV;</p> <p>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</p> <p>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</p> <p>7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>8) badanie ogólne moczu.</p> <p>3 Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p>

	<p>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>4 Oznaczenie inhibitora: 1) do 150 przetoczeń – co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; 2) powyżej 150 przetoczeń – co 6 do 12 miesięcy; 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy, 2. Ukończenie 18 roku życia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie obowiązuje program „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Poza włączeniem dodatkowego leku – koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji, brak różnic pomiędzy programami w odniesieniu do: celu, kryteriów włączenia i wykluczenia, dawkowania i sposobu podawania, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A, należą liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) – Tabela 17 i 18. Wśród koncentratów cz. VIII stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Advate, Kogenate Bayer – rekombinowane koncentraty czynnika VIII oraz Beriate, Immunate Baxter, Octanate – osoczopochodne koncentraty czynnika VIII.

Produkty Advate, Kogenate, Beriate, Immunate Baxter oraz Octanate Bayer znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki dostępne w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (Tabela 19). [145]

Tabela 17. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu Zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	RCHM 2011 [135]	Recombinate U250, U500, U1000 w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
USA	MASAC 2011 [80]	Koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
Wielka Brytania	BCSH 2011 [17]	Rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B u noworodków
Wielka Brytania	BCSH 2010 [74]	W celu zapobiegania krwawieniom i innym krwawieniom dostawowym u dzieci z ciężką postacią hemofilii A zaleca się wlewy z koncentratu czynnika VIII.
Niemcy	GMA 2009 [105]	Koncentraty czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
Polska	PTHT 2008 [136, 137]	W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: - koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej
Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Finlandia, Holandia, Dania	EHAD 2008 [39]	Koncentraty czynnika VIII lub IX leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B
Polska	Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM 2008 [65]	Koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A z/bez inhibitora
Wielka Brytania	UKHCDO 2008 [57]	W przypadku Hemofilii A rekombinowany FVIII (rFVIII) jest leczeniem z wyboru
Hiszpania	RFVE 2008 [9]	Rekombinowane koncentraty poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A i B w porównaniu do produktów osoczopochodnych
Australia	AHCDO, AHTA 2006 [3]	Hemofilia A, bez lub z obecnością inhibitora, dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub osoczopochodne koncentraty czynnika VIII
Kanada	WFH 2005 [18]	Pojedyncza dawka czynnika VIII lub czynnika IX może być wystarczająca, aby zatrzymać krwawienie w przypadku hemofilii A i B.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	Prescrire 1995 [94]	W leczeniu hemofilii A stosuje się dwa rodzaje koncentratów cz. VIII: koncentraty osoczopochodne i koncentraty rekombinowane

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>1. Rekombinowane koncentraty czynnika VIII drugiej i trzeciej generacji dla chorych na hemofilię A wcześniej nie leczonych preparatami osoczopochodnymi (23 chorych)</p> <p>2. Osoczopochodne koncentraty czynnika VIII dla chorych na hemofilię A w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej, z wyjątkiem wyżej wymienionych (około 330)</p> <p>3. Wywoływanie tolerancji immunologicznej u chorych z inhibitorem (aktualnie 1, ale powinno być około 10) – poza programem</p> <p>4. Profilaktyka przed krwawieniem przy zabiegu zakładania żyłnego cewnika centralnego</p>	Technologia ta powinna być technologią uzupełniającą dla preparatów osoczopochodnych, nie powinna ich zastąpić; zarówno preparaty rekombinowane I generacji, jak i osoczopochodne mają swoje zastosowanie; są wskazania, np. niepowodzenie wywoływania tolerancji immunologicznej preparatem rekombinowanym, gdzie preparat ten powinien być zastąpiony preparatem osoczopochodnym cz.VIII	Nie mam dokładnych informacji na temat cen; cena jest zmienna – zależy od popytu i podaży	Skuteczność koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych, niezależnie od generacji jest taka sama i wynosi 100%, dopóki nie pojawi się inhibitor cz.VIII; badania farmakokinetyczne wskazują również na podobny czas półtrwania i odzyskanie cz.VIII po podaniu różnych rodzajów koncentratów cz. VIII	Technologię rekomendowaną w Polsce są wszystkie bezpieczne koncentraty czynników krzepnięcia, do których należą aktualnie zarówno rekombinowane, jak i osoczopochodne czynniki krzepnięcia; tyko dla wcześniej nieleczonych dzieci zaleca się rekombinowane koncentraty cz.VIII minimum II generacji; na świecie jednak w krajach rozwiniętych ekonomicznie lekiem z wyboru w leczeniu chorych na hemofilię, a zwłaszcza dzieci są koncentraty rekombinowane II i III generacji; są one zalecane przez EMEA, WFH i środowiska ekspertów medycznych takich krajów, jak Wielka Brytania, Szwecja czy Włochy
	Czynniki osoczopochodne (prawie wszyscy) lub rekombinowane (niewieka grupa pacjentów)	Profilaktyka z zastosowaniem czynnika VIII osoczopochodnego	Profilaktyka z zastosowaniem czynnika VIII osoczopochodnego	Ze względu na obowiązujący w Polsce program zdrowotny dotyczący profilaktyki wylewów u dzieci z hemofilią stosowane były większości czynniki osoczopochodne. Tylko u nowozdiagnozowanych niemowląt podawano czynniki rekombinowane.	Ze względu na obowiązujący w Polsce program zdrowotny dotyczący profilaktyki wylewów u dzieci z hemofilią stosowane były większości czynniki osoczopochodne. Tylko u nowozdiagnozowanych niemowląt podawano czynniki rekombinowane.

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>W leczeniu hemofilii A u dzieci stosuje się obecnie następujące postępowanie terapeutyczne z zastosowaniem koncentratów czynnik VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie osoczopochodnych koncentratów czynnika VIII w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej (z wyjątkiem dzieci, u których rozpoczęto profilaktykę czynnikiem rekombinowanym) – około 330 chorych) 2. Podawanie rekombinowanych koncentratów czynnika VIII (23 dzieci) 3. Indukcja tolerancji immunologicznej (1 dziecko aktualnie, w sumie około 10) 4. Profilaktyka krwawienia przy zakładaniu żylnego cewnika centralnego <p>W leczeniu substytucyjnym hemofilii A nie ma opcji „Brak aktywnego leczenia”. Nie podanie w porę (tj. jak najwcześniej) koncentratu czynnik VIII w przypadku wystąpienia krwawienia grozi bardzo ciężkimi konsekwencjami, z utratą życia włącznie.</p>	<p>W leczeniu hemofilii A powinniśmy zostać zachowane obie opcje terapeutyczne tj stosowanie osoczopochodnych koncentratów czynnika VIII krzepnięcia jak i stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji (Recombinate). Istnieją sytuacje kliniczne np. niepowodzenie wywołania tolerancji immunologicznej przy użyciu preparatu rekombinowanego, kiedy koncentrat czynnika VIII rekombinowanego należy zastąpić koncentratem czynnika VIII osoczopochodnym.</p>	<p>Sytuacja na rynku farmaceutycznym jest zmienna. Nie jestem w stanie podać aktualnie najtańszej technologii stosowanej w Polsce. Poza tym nie wiem jak daleko ma sięgać porównanie, czy obejmować już historyczne metody leczenia hemofilii przy użyciu krioprecypitatu i świeżo mrożonego osocza, które były niewątpliwie najtańsze, ale w sytuacji dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia VIII nie są już stosowane.</p>	<p>W świetle aktualnej wiedzy i około 20-letniego doświadczenia w stosowaniu koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia skuteczność leczenia przy użyciu czynnika podobna, niezależnie od ich generacji. Nie ma też różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy osoczopochodnymi a rekombinowanymi czynnikiem krzepnięcia. Leczenie, niezależnie od rodzaju czynnika krzepnięcia jest skuteczne, do momentu w którym pojawi się inhibitor tj. przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII, które powoduje, że rutynowe leczenie substytucyjne czynnikiem VIII jest całkowicie nieskuteczne. Sytuacja taka, jak wspomniałem, występuje u ok. 15-30% chorych na ciężką postać hemofilii A.</p>	<p>Aktualnie w Polsce w leczeniu hemofilii A są stosowane dwa rodzaje czynników krzepnięcia: osoczopochodne i rekombinowane. Rekombinowane czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B wg. są rekomendowane jedynie u dzieci uprzednio nie leczonych, ale muszą to być koncentraty czynnika co najmniej II generacji. Światowe organizacje zajmujące się hemofilią World Federation of Hemophilia czy (WFH), European Medicines Evaluation Agency (EMA) oraz panele ekspertów z wiodących ośrodków europejskich zalecają jednak, aby lekiem z wyboru w leczeniu hemofilii A u dzieci był rekombinowany czynnik krzepnięcia (I i powyżej II) generacji.</p> <p>Obowiązującymi w Polsce wytycznymi są wytyczne opracowane przez:</p> <p>Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I. Zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haemat Pol 2008, 39 (3), 537-564.</p>	

Tabela 19. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. – Leki dostępne w ramach programu lekowego) [145]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena detailed -na	Limit finanso- wania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatno- ści	Dopłata świadzeni -obiorcy
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224302	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	901,08	964,16	785,81	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224340	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3 603,96	3 856,24	3 143,24	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990224357	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5 406,46	5 784,91	4 714,86	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990669110	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1 802,15	1 928,30	1 571,62	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990697441	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7 208,61	7 713,21	6 286,48	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml +akcesoria)	5909990697458	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	10 812,92	11 569,82	9 429,72	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 fiol. (+amp-sitz. +nacznik fiol.)	5909990020775	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	734,40	785,81	785,81	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Octocog alfa	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fiol. (+amp-sitz. +nacznik fiol.)	5909990020782	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1 468,80	1 571,62	1 571,62	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis	Beriate P 1000, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol. iof. (+ rozp.)	5909990928057	1090.2, Factor VIII coagulationis	2 701,08	2 890,16	2 288,09	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	bezpłatne	0 zł

Recombinate (octocog alfa)
w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
AOTM-OT-4351-6/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena detałicz- -na	Limit finanso- wania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatno- ści	Dopłata świadzeni- -obiorcy
humanus	sporządzenia roztworu do wstrzykiwan lub infuzji, 1000 j.m.			humanus				(icd-10 d 66, d 67)		
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate P 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan lub infuzji, 250 j.m.	1 fioł.liof. (+ rozp.)	5909990928033	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	702,59	751,77	572,02	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate P 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan lub infuzji, 500 j.m.	1 fioł.liof. (+ rozp.)	5909990928040	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 233,53	1 319,88	1 144,05	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate Baxter 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m./fioł.	1 fioł.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573615	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 423,44	1 523,08	1 523,08	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate Baxter 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m./fioł.	1 fioł.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573554	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	355,86	380,77	380,77	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate Baxter 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 fioł.s.subs. (+ 1 rozp.+ 1zest.)	5909990573561	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	711,72	761,54	761,54	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1000 j.m.	1 amp.	5909990825349	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	2 138,40	2 288,09	2 288,09	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 250 j.m.	1 amp.	5909990825301	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	534,60	572,02	572,02	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 500 j.m.	1 amp.	5909990825332	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1 069,20	1 144,04	1 144,04	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (icd-10 d 66, d 67)	bezpłatne	0 zł

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 23.07.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/075/0498W/18369/ALA, koncentratami czynnika krzepnięcia VIII leczonych było ok. 304 pacjentów w 2010 roku; koncentratami czynnika krzepnięcia VIII osoczopochodnymi i rekombinowanymi odpowiednio 269 i 8 pacjentów w 2011 roku oraz 239 i 4 pacjentów w 2012 roku (dane do lipca); a wartości wykonanych świadczeń wyniosły: ok. 41 474 tys. zł w 2010r.; 51 180 tys. zł (osoczopochodne) i 340,4 tys. zł (rekombinowane) w 2011 roku oraz ok. 11 959 tys. zł (osoczopochodne) i 347,4 tys. zł (rekombinowane) w 2012r. (dane do lipca). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Liczba pacjentów i koszty refundacji substancji czynnych finansowanych w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Według danych NFZ (stan na 12.07.2012) [92]

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

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Osoczo pochodne koncentraty FVIII	Immunate	Najczęściej stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce	- refundowane w ramach wykazu - duży udział w rynku - udowodniona skuteczność leku
	Octanate		- refundowany w ramach wykazu - udowodniona skuteczność leku
Rekombinowane koncentraty FVIII	Kogenate Bayer	Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej stanowią terapię z wyboru, najczęściej stosowane spośród rekombinowanych czynników VIII w Polsce	- refundowane w ramach wykazu - duży udział w rynku spośród rFVIII
	Advate		- udowodniona skuteczność leków

3.1.3. Opis wybranych komparatorów

- **Kogenate Bayer**

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki rekombinowany czynnik VIII

Kod ATC: B02BD02.

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

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

- tworzenie się przeciwciał neutralizujących przeważnie u pacjentów wcześniej nieleczonych lub minimalnie leczonych,
- zaburzenia układu immunologicznego dotyczące skóry (pokrzywka, świąd, wysypka, hipotensja, zaburzenia oddechowe) lub ogólnoustrojowe (w tym jedna reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi, zawroty głowy),
- zaburzenia i dolegliwości w miejscu podania (np. stan zapalny, ból), w tym związane ze stosowaniem cewnika dożylnego (np. infekcje),
- zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wysypka, pokrzywka, świąd),
- gorączka.[21]

- **Advate**

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki rekombinowany czynnik VIII

Kod ATC: B02BD02.

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

Działania niepożądane: możliwe po zastosowaniu preparatu Advate:

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

- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, ból w górnej części brzucha). [19]

- **Octanate**

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki osoczowy czynnik VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Octanate:

- reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty),
- zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (powstawanie inhibitora czynnika VIII),
- gorączka.[22,23]

- **Immunate**

Grupa farmakoterapeutyczna: ludzki osoczowy czynnik VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

Działania niepożądane: możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Immunate:

- reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, napadowe zaczerwienienia twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, senność, nudności, niepokój ruchowy, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech),
- zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (powstawanie inhibitora czynnika VIII, zaburzenia krzepnięcia),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy),
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności),
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka grudkowata, pokrzywka, neurodermit rumień, wykwity),
- zaburzenia ze strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (ból mięśni),
- inne (duszność, gorączka, dreszcze, zapalenie spojówek, kołatanie serca, kaszel),
- u pacjentów z grupą krwi A, B lub AB po podaniu dużej dawki może wystąpić hemoliza.[20]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym (wyszukiwanie: styczeń 2012) przedstawionym przez Wnioskodawcę zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych dotyczących różnych koncentratów czynnika VIII, w których wyniki raportowano łącznie, bez wyodrębniania rodzaju preparatu. Odnalezione opracowania dotyczyły:

- skuteczności i bezpieczeństwa koncentratów czynnika VIII w leczeniu doraźnym, profilaktycznym i okołoperacyjnym (*Berntrop 2011, wytyczne Adelaide Health Technology Assessment 2006*),
- skuteczności i bezpieczeństwa koncentratów czynnika VIII w zapobieganiu występowania krwawień i ich komplikacji u pacjentów z hemofilią typu A (*Lorio 2011, Lloyd Jones 2003*),
- występowania inhibitora czynnika VIII z hemofilią typu A (*Franchini 2011, Iorio 2010*).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU w zapobieganiu i leczeniu krwawień u dzieci z hemofilią A, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD.

W ramach wyszukiwania własnego poza ww. opracowaniami nie odnaleziono przeglądów systematycznych bezpośrednio odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU (octocog alfa).

Tabela 22. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną koncentratów czynnika VIII w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią typu A

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Berntrop 2011 [159]</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFVIII i pdFVIII (w tym względem leczenia profilaktycznego doraźnego i okołozabiegowego) oraz skuteczności i bezpieczeństwa długookresowego leczenia hemofilii typu A.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2011r.</p>	<p>Liczba badań Łącznie 26 badań, w tym: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania z randomizacją z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba pacjentów: Hemofilia A: >20 pacjentów Hemofilia B: > 10 pacjentów Hemofilia A/B z inhibitorem: >5 pacjentów Choroba von Willebranda: >20 pacjentów</p> <p>Kluczowe wyniki: Dostępne dowody naukowe są niewystarczające do: -określenia różnic w efektywności klinicznej pomiędzy rFVIII a pdFVIII, -oceny różnic pomiędzy różnymi schematami leczenia; wyniki jednego badania klinicznego z randomizacją poparte wynikami z badania obserwacyjnego wskazują na związek leczenia profilaktycznego z niższą częstością epizodów krwawień śródstawowych i poważnych w porównaniu do leczenia doraźnego, -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 odstępow pomiędzy poszczególnymi dawkami w leczeniu okołozabiegowym oraz w leczeniu i/lub zapobieganiu krwawieniom.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: -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 profilaktyki okołozabiegowej FVIII. -Raportowane działania niepożądane są nieliczne, o niskim natężeniu, z wyjątkiem rozwoju inhibitora.</p>
<p>Adelaide HTA 2006 [3]</p>	<p>Cel: ocena klinicznego zastosowania rFVIII i pdFVIII.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do września 2004</p>	<p>Liczba badań: Łącznie 13 badań, w tym: przeglądy systematyczne, badania z randomizacją z grupą kontrolną oraz badania kohortowe, kliniczno kontrolne i obserwacyjne.</p> <p>Liczba pacjentów: bd</p> <p>Pacjenci z hemofilią A i B, chorobą von Willebranda</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Iorio 2011 [160]</p>	<p>Cel: ocena wpływu stosowania koncentratów czynnika VIII w profilaktyce krwawień zarówno w dłuższym jak również krótszym okresie obserwacji. Synteza wyników: ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do kwietnia 2011r.</p>	<p>-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 do 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-krrotnie 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 0–23%. -Leczenie profilaktyczne powinno zostać rozpoczęte po pierwszym epizodzie krwawienia, ze względu na ryzyko rozwoju inhibitora.</p> <p>Liczba badań 6 badań z randomizacją lub z pseudo randomizacją, w tym: Aronstam 1976; Manco-Johnson 1976; Carlsson 1997; Gringeri 2011; Manco-Johnson 2007; Morfini 1976</p> <p>Liczba pacjentów: 142 pacjentów – dzieci i dorośli z hemofilią A i B</p> <p>Kluczowe wyniki: Stwierdzono, że preparat czynnika FVIII w sposób istotny statystycznie (i.s.) wpływa na zmniejszenie częstości krwawień / 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.</p> <p>W 2 badaniach oceniano standardową profilaktykę w porównaniu z leczeniem doraźnym u pacjentów z hemofilią typu A. Stwierdzono że leczenie profilaktyczne w porównaniu z leczeniem doraźnym i.s. 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 i.s. różnice na korzyść pacjentów objętych profilaktyką w porównaniu do leczenia doraźnego wykazano jedynie w kategorii ocenianej życie rodzinne. W ramach profilaktyki podaż jednostek koncentratów była wyższa niż w doraźnym leczeniu krwawień. Nie zaobserwowano różnic i.s. 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 i.s.</p> <p>Dwa badania dotyczyły porównania standardowej profilaktyki z profilaktyką niestandardową. Nie zaobserwowano różnic i.s. pomiędzy schematami leczenia w odniesieniu do częstości krwawień.</p>
<p>Lloyd Jones 2003 [161]</p>	<p>Cel: ocena klinicznego zastosowania rFVIII i pdVIII. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do września 2001r.</p>	<p>Liczba badań: 52 badania (w tym 8 RCT) Liczba pacjentów: >400 pacjentów z hemofilią A i B z obecnością inhibitora Kluczowe wyniki: Wg autorów FVIII podawany w dawkach mających utrzymać FVIII na poziomie 50-60% był mniej skutecznych</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p style="text-align: center;">Franchini 2011 [159]</p>	<p>Cel: ocena częstości występowania inhibitora FVIII u nieleczonych wcześniej pacjentów (PUP) z ciężką hemofilią typu A.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami: do stycznia 2011r.</p>	<p>od PCC, niemniej różnica nie osiągała i.s.</p> <p>Stwierdzono, że FVIII jest skutecznym u 100% pacjentów z inhibitorem o niskim mianie. Natomiast u pacjentów z inhibitorem o mianie wysokim skuteczność potwierdzono w 80% przypadkach, przy czym dodatkowo, u 2 pacjentów, konieczne było zastosowanie aktywnego PCC.</p> <p>Liczba badań 25 prospektywnych badań ujętych w metaanalizie</p> <p>Liczba pacjentów: 800 (pdFVIII: 363 pacjentów, rFVIII: 437 pacjentów), w tym pacjenci z hemofilią A z obecnością inhibitora, leczeni rekombinowanymi/osoczopochodnymi koncentratami cz. VIII</p> <p>Kluczowe wyniki: Wskaźnik częstość występowania inhibitora VIII w zależności od stosowanego leczenia: WMD=0,24 (0,19; 0,30) – ogółem, WMD=0,21 (0,14; 0,30) – u pacjentów stosujących osoczopochodne koncentraty FVIII, WMD= 0,27 (0,21; 0,33) – u pacjentów stosujących rekombinowane koncentraty VIII, WMD= 0,31 (0,21; 0,37) – u pacjentów leczonych preparatami I generacji, WMD= 0,18 (0,09; 0,31) – u pacjentów leczonych preparatami II generacji, WMD=0,11 (0,06; 0,21) – u pacjentów leczonych preparatem Kogenate Bayer.</p> <p>Analiza w warstwach wykazała, że częstość występowania inhibitora o wysokim mianie nie różni się w sposób i.s. pomiędzy pacjentami stosującymi pdFVIII 14% (8-25) a pacjentami otrzymującymi rFVIII 16% (13-20).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: 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.</p>
<p style="text-align: center;">Iorio 2010 [160]</p>	<p>Cel: ocena częstości występowania inhibitora u nieleczonych wcześniej pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką hemofilią typu A</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami: do marca 2009r.</p>	<p>Liczba badań 24 badania, w tym: badania z randomizacją z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba pacjentów: 2 094 pacjentów z hemofilią A z obecnością inhibitora</p> <p>Kluczowe wyniki: Częstość występowania inhibitora jest i.s. wyższa u pacjentów stosujących rekombinowane koncentraty FVIII w porównaniu do pacjentów stosujących osoczopochodne koncentraty (27,4% vs 14,3%; p<0,001) bez względu na stopień ciężkości hemofilii. Podobna zależność odnotowano w podgrupie pacjentów z ciężką oraz z ciężką i umiarkowaną hemofilią typu A. Częstość występowania inhibitora wzrastała wraz z ciężkością hemofilii.</p> <p>Częstość inhibitora o wysokim mianie była i.s. 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 i.s. różnic pomiędzy rFVIII a pdFVIII w odniesieniu do niezaniżającego samoistnie inhibitora FVIII.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

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

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w styczniu 2012 roku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 29.06.2012r.

Nie zidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę.

Tabela 23. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci bez względu na wiek z wrodzoną hemofilią typu A	-	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Natomiast program lekowy dotyczy węższej populacji (zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A)
Interwencja	Recombinate	Badania, w których nie podano nazwy zastosowanego FVIII -badania, w których stosowano różne FVIII, bez podania osobnych wyników dla każdego preparatu.	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	<u>Osoczo pochodne czynniki FVIII</u> Octanate (Emoclot DI oraz Octavi SD Optimum), Immunate <u>Rekombinowane czynniki FVIII</u> Kogenate Bayer (Kogenate FS / Helixate Nexgen), Advate <u>Inne koncentraty czynnika VIII</u> (w przypadku dostępnych)	-	Nie uwzględniano badań, w których komparatorem byłby osoczo pochodny koncentrat FVIII – Beriate oraz brak leczenia farmakologicznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	danych dla bezpośredniego porównania z Recombinate)		
Punkty końcowe	<u>Profilaktyka i leczenie doraźne</u> -ocena skuteczności hemostatycznej przez pacjenta (PD, PO, LD) -częstość krwawień (PD, LD) -liczba krwawień (PD, PO, LD) -liczba pacjentów z krwawieniami (PD, LD) -dawka preparatu (PD, PO, LD) -utrata krwi podczas zabiegu (PO) <u>Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)</u> -poziom inhibitora po zakończeniu ITI -maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI -czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji -liczba skutecznych ITI -jakość życia <u>Bezpieczeństwo</u> -działania niepożądane ogółem -obecność przeciwciał -zgony -ciężkie działania niepożądane ogółem -utrata z powodu działań niepożądanych	-	Nie przedstawiono definicji punktów końcowych uwzględnionych w kryteriach włączenia.
Typ badań	-r badania kliniczne z randomizacją z zaślepieniem lub bez zaślepienia -badania z randomizacją z grupą kontrolną -badania bez randomizacji oraz bez grupy kontrolnej (w tym opisy serii i pojedynczych przypadków)	-	-
Inne kryteria	- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, - badanie przeprowadzone na ludziach	Badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski.	-

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

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 116 publikacji, które odpowiadają 64 próbom klinicznym – w tym w trzech badaniach oceniano po dwa preparaty bez ich bezpośredniego porównania (Recombinate i Kogenate Bayer: *Gouw 2007*; Recombinate i Advate: *Zhang 2011, Gomperts 2004*). Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie Wnioskodawcy głównie pochodzą z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Spośród 64 badań klinicznych, tylko w jednym bezpośrednio porównywano preparaty Recombinate oraz Kogenate (u dorosłych pacjentów w wieku >18 r.ż) – *Brackmann 1993*. Poza tym nie odnaleziono badań (w tym brak badań RCT) umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII w populacji pacjentów (wiek <18 r.ż) z hemofilią A.

Spośród badań włączonych do analizy **13 dotyczyło preparatu Recombinate**, w tym:

- Dwa badania obserwacyjne z grupą kontrolną:

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

- *Brackmann 1993* – poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną,
- *Gouw 2007* – poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
- Dwa badania opisowe – seria przypadków (badanie pretest/posttest):
 - *Negrier 2001* – prospektywne,
 - *Kempton 2006* – retrospektywne.
- Pięć badań opisowych – seria przypadków (badanie posttest):
 - *Rocino 2006*,
 - *Rocino 2001*,
 - *Rothschild 1998* – prospektywne,
 - *White 1997* – prospektywne,
 - *Bray 1994* – prospektywne.
- Cztery badania opisowe – inne badanie grupy pacjentów:
 - *Zhang 2011* – prospektywne,
 - *Fukutake 2005* – postmarketingowe,
 - *Gomperts 2004* – rejestr ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa,
 - *Yoshioka 2004* – postmarketingowe.

W pięciu badaniach oceniano skuteczność preparatu Recombinate w populacji dzieci (wiek <18 r.ż.):

- *Gouw 2007* – wiek w latach, zakres: od 0,5 -1,2 r.ż. (100% populacji)
- *Bray 1994* – wiek w latach, zakres: od 0,02 do 2,2 r.ż. (100% populacji)
- *Kempton 2006* – wiek w latach, zakres: od 2 do 14 r.ż. (58.4% populacji)
- *Rocino 2001* – wiek w latach, zakres: od 1,1 do 7,8 r.ż. (100% populacji)
- *Rothschild 1998* – wiek w latach, zakres: od 0,08; do 3,6 r.ż. (100% populacji)

W pozostałych badaniach populację pacjentów stanowiły w większości osoby dorosłe w wieku >18 r.ż. (*Rocino 2006*, *White 1997*, *Zhang 2011*) oraz wyłącznie osoby dorosłe: *Brackmann 1993*. W badaniu *Negrier 2001*, *Fukutake 2005*, *Gomperts 2004* i *Yoshioka 2004* brak danych na temat wieku badanej populacji. W badaniach, w których włączono populację dzieci i dorosłych wyniki przedstawiono łącznie dla obu populacji, tym samym brak możliwości wnioskowania oceny skuteczności preparatu wyłącznie w populacji dzieci.

Ponadto, 19 badań dotyczyło oceny efektywności preparatu Advate (*Blanchette 2008*, *Den Uijl 2009*, *Di Paola 2007*, *Gomperts 2004*, *Gruppo 2006*, *Luu 2008*, *Negrier 2008*, *Shapiro 2006*, *Tarantino 2004*, *Valentino 2009*, *PASS JAP*, *PAIR*, *PAIR JAP*, *Blazek 2009*, *Tang 2009*, *Takedani 2010*, *Bacon 2011*, *Valentino 2011*, *Zhang 2011*), 24 oceny preparatu Kogenate Bayer (*Abshire 2000*, *Gouw 2007*, *Collins 2010*, *Delumeau 2008*, *Giangrande 2002*, *Haertel 2005*, *Kreuz 2005*, *Martinowitz 2009*, *Miesbach 2010*, *Mulcahy 2005*, *Musso 2008*, *Powell 2007*, *POTTER*, *Rivard 2011*, *Rubinger 2008*, *Scharrer 2002*, *Shi 2007*, *Spira 2006*, *Spira 2008*, *Stage I i II - Shirahata 2000*, *Yoshioka 2001*, *Takedani 2010*, *Vidovic 2010*, *Young 2009*). Preparaty zawierające osoczowy czynnik VIII oceniane były w 11 badaniach – 1 badanie dotyczyło preparatu Immunate (*Names 2008*), a 10 badań preparatu Octanate (*Klukowska 2011*, *ObsITI Study 2011*, *Khair 2008*, *Svirin 2008*, *Gringeri 2006*, *Martinowitz 2000*, *Saez 1999*, *Tagariello 1999*, *Santagostino 1997*, *Vorobyev 2010*).

Cztery badania były dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych (*Valentino 2011*, *PASS JAP*, *Luu 2008*, *Blazek 2009*).

Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją:

- *ESPRIT 2010* (dzieci w wieku 1-7 lat), *Manco-Jonson 2007* (dzieci w wieku <30 mies.) – wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją w schemacie grup równoległych, brak zaślepienia;

ukierunkowanych na ocenę porównawczą profilaktyki i leczenia doraźnego dzieci (<18r.ż.) z hemofilią A. W badaniu ESPRIT przez pierwszy okres badania stosowano Rekombinate, natomiast później Advate. Z kolei w badaniu Manco-Jonson 2007 stosowano Kogenate Bayer i Kogenate.

Tabela 24. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate				
Brackmann 1993 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne badanie bez randomizacji z grupą kontrolną Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 2 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IIIA	Recombinate: bd odnośnie dawki Kogenate: bd odnośnie dawki profilaktyka, leczenie dorażne, leczenie okolooperacyjne	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 12 (7 pacjentów grupa Recombinate; 5 pacjentów grupa Kogenate)	-Ilość rFVIII zużyta podczas badania, -Liczba krwawień -Działania niepożądane
Gouw 2007 (CANAL) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: ≥50 ED lub do momentu pojawienia się inh bitora dla FVIII. Typ i podtyp badania wg AOTM: IIID	Recombinate, Kogenate Bayer Profilaktyka, profilaktyka okolozabiegowa bd odnośnie dawki	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Ciężka hemofilia A (FVIII<0.02 IU/ml) 2. Wiek: pacjenci urodzeni pomiędzy 1990 a 2000r. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nieznana początkowa aktywność FVIII 2. Wcześniejsze leczenie dezmpresywna 3. Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia FVIII ≥50 ED, 4. Pacjenci leczeni immunogennymi produktami faktora VIII <u>Liczebność grup:</u> 376 <u>Kryteria włączenia:</u> 1. Pacjenci poddawani interwencji w 1 z 134 klinik leczenia hemofilii 2. Wiek ≥ 2 r.ż., 3. Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania przeszli co najmniej 4 badania fizykalne w 1 z klinik leczenia hemofilii 4. Nieoznaczalny poziom inhibitora w co najmniej 2 pomiarach wykonanych przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 838	Ryzyko rozwinięcia inh bitora FVIII
Kempton 2006 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie retrospektywne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 3271 pacjentolat. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA	Recombinate Profilaktyka bd odnośnie dawki	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 838	Częstość występowania inhibitora FVIII
Negrier 2001 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA	Recombinate Leczenie okolozabiegowe bd odnośnie dawki	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> bd	- ocena okolo zabiegowej skuteczności hemostatycznej Recombinate (chirurg), - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor (w tym z obecnością przejściowego inhibitora), - działania niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rocino 2006 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Seria przypadków oceniająca Recombinate w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią typu A Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: 5,3 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Recombinatę ITI (Indukcja tolerancji immunologicznej) 50 IU/kg co drugi dzień, 200 IU/kg 1x/dobę.</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Ciężka hemofilia A (FV/III < 1%), 2. Pacjenci, którzy rozwinęli inh bitor dla czynnika VIII (> 5 BU), 3. Wcześniejszej niepoddani ITI <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 26</p>	<p>- odsetek ITI zakończonych sukcesem, - odsetek ITI zakończonych częściowym sukcesem, - odsetek ITI zakończonych niepowodzeniem, - średni czas, po którym pacjenci osiągnęli tolerancję immunologiczną, - działania niepożądane.</p>
<p>Rocino 2001 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Seria przypadków oceniająca Recombinate w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią typu A Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Recombinatę ITI 100 IU/kg 1x/dobę aż do zakończenia ITI, następnie 100 IU/kg przez 2 mies., po czym stopniowa redukcja dawki do 25 IU/kg/dobę 3x/tydzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Ciężka hemofilia A (FV/III < 1%), 2. Pacjenci, którzy rozwinęli inh bitor dla czynnika VIII, <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 12</p>	<p>- odsetek ITI zakończonych sukcesem, - odsetek ITI zakończonych częściowym sukcesem, - odsetek ITI zakończonych niepowodzeniem, - średni czas, po którym pacjenci osiągnęli tolerancję immunologiczną, - szczytowy poziom inhibitora w trakcie ITI, - działania niepożądane</p>
<p>Rothschild 1998 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Recombinatę ITI u pacjentów, którzy rozwinęli inhibitor dla czynnika VIII, leczenie doraźne ITI: niska dawka 70-150 IU/kg mc co drugi dzień, wysoka dawka 100-200 IU/kg mc codziennie leczenie doraźne: bd</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Ciężka hemofilia A (poziom czynnika VIII ≤ 1%), 2. PUP 3. Nieoznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed pierwszą infuzją rfviii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Wcześniejsza ekspozycja na preparaty krwiopochodne. <u>Liczebność grup:</u> 50</p>	<p>- mediana całkowitej ilości dni ekspozycji na Recombinate (z uwzględnieniem lub bez dni po wykryciu obecności inh bitora u 14 pacjentów), - mediana ilości dni ekspozycji na Recombinate, po których 14 pacjentów rozwinęło inhibitor dla czynnika VIII, - prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez wytworzenia inhibitora dla czynnika VIII odpowiednio po 10, 25 i 50 dniach ekspozycji na Recombinate, - liczba pacjentów, którzy wytworzyli inhibitor dla czynnika VIII w trakcie badania z uwzględnieniem odsetka pacjentów z wysokim, niskim przejściowym i przetrwałym poziomie inhibitora, - odsetek ITI zakończonych sukcesem/częściowym sukcesem terapeutycznym (osiągnięcie pełnej/częściowej tolerancji immunologicznej), - odsetek ITI w toku.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>White 1997 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 3,5 lat Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Recombinate profilaktyka w schemacie przerywanym/ciągłym, leczenie doraźne, leczenie około zabiegowe 50 IU/kg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Ciężka lub umiarkowana hemofilia A (poziom czynnika VIII $\leq 5\%$). 2. Nieoznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Objawowa infekcja HIV (AIDS), 2. Oznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII. <u>Liczebność grup:</u> 69</p>	<p>- liczba krwawień, - liczba zastosowanych infuzji Recombinate, - średnia całkowita ilość infuzji Recombinate przypadająca na 1 pacjenta, - średnia ilość dni ekspozycji - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor - działania niepożądane. -liczba krwawień -liczba infuzji stosowana podczas epizodów krwawień, - mediana ilości dni ekspozycji na Recombinate, - odsetek krwawień, które ustąpiły po 1-2 infuzjach Recombinate, - odsetek procedur inwazyjnych, podczas których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą, - odsetek pacjentów, u których pojawił się inhibitor dla czynnika VIII odpowiednio po ≤ 10 dniach, 11-25 dniach, 26-50 dniach, 51-100 dniach i > 100 dniach ekspozycji na Recombinate, - mediana ilości dni ekspozycji, po których pacjenci rozwinęli inhibitory dla czynnika VIII, - prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII odpowiednio po 8, 10 i 25 dniach ekspozycji, - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor - działania niepożądane</p>
<p>Bray 1994 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 7,3 roku Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Recombinate w dawce 50 IU/kg profilaktyka, leczenie doraźne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Ciężka hemofilia A (poziom czynnik VIII $\leq 2\%$), 1. Nieoznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed rozpoczęciem badania, 2. Brak wcześniejszej ekspozycji na egzogeny czynnik VIII i preparaty krwiopochodne <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 79</p>	<p>-liczba krwawień -liczba infuzji stosowana podczas epizodów krwawień, - mediana ilości dni ekspozycji na Recombinate, - odsetek krwawień, które ustąpiły po 1-2 infuzjach Recombinate, - odsetek procedur inwazyjnych, podczas których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą, - odsetek pacjentów, u których pojawił się inhibitor dla czynnika VIII odpowiednio po ≤ 10 dniach, 11-25 dniach, 26-50 dniach, 51-100 dniach i > 100 dniach ekspozycji na Recombinate, - mediana ilości dni ekspozycji, po których pacjenci rozwinęli inhibitory dla czynnika VIII, - prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII odpowiednio po 8, 10 i 25 dniach ekspozycji, - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor - działania niepożądane</p>
<p>Zhang 2011 Źródło finansowania: Baxter, Young fund of Peking Union Medical Collage oraz Tianjin Municipal Science and Technology</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres leczenia ok. 6 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Recombinate, Leczenie doraźne Wymagana dawka obliczana była na podstawie wzoru: masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu FVIII (IU/dL-1 lub % prawidłowego poziomu) x 0,5 (IU/kg -1 / IU/dL -1)b</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wcześniejsze leczenie koncentratem FVIII 2. Wiek > 6 r.z 3. Leczenie doraźne krwawień w wywiadzie <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Obecność inhibitora FVIII w czasie skringingu 2. Nadwrażliwość na koncentraty FVIII <u>Liczebność grup:</u> 76</p>	<p>-miejsce, rodzaj i czas wystąpienia krwawienia -odpowiedź na leczenie -liczba infuzji i średnia dawka -ocena skuteczności hemostatycznej -ocena prawidłowego odzysku FVIII w osoczu -rozwoj inhibitora FVIII -działania niepożądane -zgony</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fukutake 2005 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Badanie postmarketingowe Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: 2 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Recombinante: bd odnośnie dawki profilaktyka, leczenie dorażne</p>	<p>Kryteria włączenia: Hemofilia typu A Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: 129</p>	<p>- Liczba krwawień, - Liczba krwawień odstawowych, - Działania niepożądane, - Liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor.</p>
<p>Gomperts 2004 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Rejestr ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa stosowania Advate i Recombinate Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Okres obserwacji: 12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Advate; Recombinate Brak dokładnego opisu schematu leczenia; brak dokładnych dawek preparatów: 25-40 IU/kg masy ciała</p>	<p>Kryteria włączenia: bd Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: bd</p>	<p>- działania niepożądane, - ciężkie działania niepożądane, - liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor</p>
<p>Yoshioka 2004 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Badanie postmarketingowe Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: > 2 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Recombinante profilaktyka, leczenie dorażne bd odnośnie dawki</p>	<p>Kryteria włączenia: Hemofilia A Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: 22</p>	<p>- liczba krwawień, - liczba krwawień odstawowych, - działania niepożądane, - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor.</p>
Charakterystyka badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer				
<p>Spira 2008 Źródło finansowania: Bayer HealthCare</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją z grupami naprzemiennymi, pojedynczo zaślepiene Ocena wg Jadad: 2/5 Okres leczenia: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA</p>	<p>Kogenate Bayer Profilaktyka Dawka: 35 IU/kg</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Ciężka (FVIII:C \leq1%) hemofilia A 2. Wiek: 18-60 lat 3. Waga 50-100 kg 4. Pacjenci leczeni doraźnie \geq150 CED i pacjenci, którzy otrzymali \geq15 infuzji w ciągu ostatniego roku 5. Pacjenci z udokumentowanym stosowaniem \geq25 CED innymi produktami w ciągu ostatniego roku 6. Pacjenci z krwawieniami/leczeniem \geq4 epizodów/mies. Równomiernie rozłożonymi w ciągu każdego miesiąca, w okresie 3 ostatnich mies. Kryteria wykluczenia: 1. Obecność inhibitora lub inhibitor obecny w wywiadzie 2. Działania niepożądane związane z FVIII lub nadwrażliwość na produkty krwiopochodne w wywiadzie 3. Poziom płytek krwi <90 x 109 komórek/l 4. Współistniejące wyniszczające choroby lub objawy infekcji 5. Pozytywny test aktywacji dopełniacza na</p>	<p>- liczba dni wolnych od krwawień - działania niepożądane - występowanie inhibitora</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Powell 2007</p> <p>Źródło finansowania: Bayer HealthCare</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją z grupami naprzemiennymi, podwójnie zaślepione</p> <p>Ocena jakości wg skali Jadad: 2/5</p> <p>Okres obserwacji: 24 dni</p> <p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA</p>	<p>Kogenate Bayer, pegylowana forma preparatu Profiaktyka</p> <p>Dawka: 35 IU/kg podane we wlewie z przepływem 5 ml w 22 ml/h (1 infuzja) następnie 5 ml w 44 ml/h przez 30 min</p>	<p>podstawie próbki pobranej w czasie okresu przesiewowego. Test wykonany techniką ELISA</p> <p>6. Pacjenci, u których stosowano profiaktykę</p> <p>7. Uczestnictwo w badaniu klinicznym (leki, wyroby medyczne) w ciągu ostatnich 30 dni</p> <p><u>Liczebność grup: 16</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciężka (FVIII <1%) hemofilia typu A 2. Wiek: 12-60 lat 3. Pacjenci wcześniej leczeni z łącznym ≥ 200 ED na produkty FVIII i ≥ 20 ED w ciągu ostatnich 12 mies. 4. Brak inhibitora w wywiadzie (FVIII <0,6 BU/ml) 5. Brak objawów ciężkiego krwawienia w dniu infuzji 6. Brak leczenia w ciągu 4 dni przed rozpoczęciem badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AIDS, nieprawidłowe funkcjonowanie nerek, aktywna choroba wątroby, anemia, trombocytopenia, 2. Inne niż hemofilia A zaburzenia hematologiczne 3. Wysokie ciśnienie 4. Dyslipidemia 5. Poważne reakcje na produkty FVIII w wywiadzie 6. Wcześniejsze leczenie w ciągu ostatnich 3 mies. Z zastosowaniem interferonów lub jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań klinicznych 7. Reakcje alergiczne lub poważne reakcje na liposomy / pegylowana komponentę preparatu <p><u>Liczebność grup: 26</u></p>	<p>- farmakodynamika</p> <p>- działania niepożądane</p>
<p>Spira 2006</p> <p>Źródło finansowania: Bayer HealthCare, OMRI Laboratories</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją z grupami naprzemiennymi, pojedynczo zaślepione</p> <p>Ocena wg skali Jadad: 1/5</p> <p>Okres obserwacji: bd</p> <p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA</p>	<p>Kogenate Bayer Profiaktyka</p> <p>Dawka: Gr1.: 25 IU/kg lub gr2.: 35 IU/kg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciężka (FVIII:C $\leq 1\%$) hemofilia A 2. Wiek: 18-60 lat 3. Waga: 50-100 kg 4. Pacjenci leczeni doraźnie ≥ 150 ED na wcześniejsze produkty FVIII lub ≥ 25 ED na produkty FVIII w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem badania 5. Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 15 infuzji w ciągu ostatniego roku 6. Pacjenci z krwawieniami/leczeniem ≥ 4 epizodów/mies. Równomiernie rozłożonymi w ciągu każdego miesiąca, w okresie 3 ostatnich mies. 7. HIV-pozytywni (CD4 ≥ 400 komórek/μl) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność inhibitora lub inhibitor obecny w 	<p>- czas wolny od krwawień</p> <p>- dawka</p> <p>- występowanie inhibitora</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Abshire 2000 <u>Źródło finansowania</u>: bd</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją z grupami naprzemiennymi Ocena wg skali Jadad; Część I: 1/5 Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE; Część II: 7/9 Okres obserwacji: 18-24 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: Część I: IIA Część II: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Ocena właściwości farmakokinetycznych leczenia doraźne vs profilaktyka 20 IU/kg 3x tydz. (okres przejściowy)</p>	<p>wywiadzie 2. Działania niepożądane związane z FVIII lub nadwrażliwość na produkty krwiopochodne w wywiadzie 3. Poziom płytek krwi <90 x 109 komórek/l 4. Współistniejące wyniszczające choroby lub objawy infekcji 5. Pozytywny test aktywacji dopełniacza na podstawie próbek w czasie okresu przesiewowego. Test aktywacji dopełniacza polegał na pomiarze białka S z zastosowaniem techniki ELISA 6. Uczestnictwo w badaniu klinicznym (leki, wyroby medyczne) w ciągu ostatnich 30 dni Liczebność grup: 24 <u>Kryteria włączenia</u>: 1. Mężczyźni w wieku 12—60 lat 2. Ciężka hemofilia typu A (FVIII <1% lub FVIII <2%) 3. Wcześniejsze leczenie zarejestrowanym osoczopochodnym FVIII przez ≥ 100 ED lub leczenie krioprecypitatem <u>Kryteria wykluczenia</u>: 1. Obecność inhibitora FVIII lub w wywiadzie ($\geq 0,6$ BU) 2. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (100 mm/Hg) 3. Nieprawidłowe funkcjonowanie nerek (kreatynina >1,3 mg/dl), aktywna choroba wątroby 4. Anemia (Hb <12g/dl), trombocytopenia (liczba płytek krwi $\leq 100\ 000$ mm³) 5. Inne niż hemofilia zaburzenia hematologiczne, AIDS 6. Liczba limfocytów CD4 ≤ 400 komórek/mm³ 7. Pacjenci ciężko reagujący na FVIII lub wymagający leczenia wstępnego przed infuzją FVIII 8. Leczenie inhibitorami proteazy w czasie rozpoczęcia badania 9. Terapia interferonem w wywiadzie, leczenie lekami eksperymentalnymi w ciągu uprzednich 6 mies. Liczebność grup: 71 <u>Kryteria włączenia</u>: bd <u>Kryteria wykluczenia</u>: bd Liczebność grup: Advate: 44,3 (7,5) Kogenate: 39,7 (12,9)</p>	<p>- parametry farmakokinetyczne - liczba infuzji na każde krwawienie - odpowiedź hemostatyczna - działania niepożądane</p>
<p>Takedani 2010 <u>Źródło finansowania</u>: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji Przed- i okołoperacyjne (7 dni)</p>	<p>Advate, Kogenate-Bayer Leczenie okołozabiegowe Bolus koncentratu FVIII został podany na 30–60 min. przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego. Dawkę obliczono w odniesieniu do utrzymania FVIII na poziomie 80–100%. Podczas zabiegu</p>	<p>- właściwości farmakokinetyczne preparatów - okołozabiegowy poziom FVIII - utrata krwi podczas zabiegu - wskaźnik ciężkości infuzji - działania niepożądane</p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gouw 2007 (CANAL)</p> <p>Źródło finansowania: Novo Nordisk</p>	<p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IIIB</p> <p>Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: ≥50 ED lub do momentu pojawienia się inh bitora dla FVIII. Typ i podtyp badania wg AOTM: IIID</p>	<p>zastosowano infuzję ciągłą w celu utrzymania poziomu FVIII na 80–100%.</p> <p>Recombinate, Kogenate Bayer Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa bd odnośnie dawki</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Ciężka hemofilia A (FVIII<0,02 IU/ml) 2. Wiek: pacjenci urodzeni pomiędzy 1990 a 2000r. Kryteria wykluczenia: 1. Nieznana początkowa aktywność FVIII 2. Wcześniejsze leczenie dezmpresyną 3. Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia FVIII ≥50 ED 4. Pacjenci leczeni immunogenymi produktami faktora VIII Liczebność grup: 376</p>	<p>Ryzyko rozwinięcia inh bitora FVIII</p>
<p>Collins 2010</p> <p>Źródło finansowania: Bayer HealthCare</p>	<p>Prospektywne, bez randomizacji, skrzyżowane badanie nierandomizowane Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 8/9 Okres obserwacji: 13 mies. (LD: 6 mies.; P: 7 mies.) Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA</p>	<p>Kogenate Bayer Leczenie dorażne; profilaktyka wtórna LD: 20-100 IU/kg, P: 20-40 IU/kg 3 x tydz.</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Mężczyźni w wieku 30–45 lat 2. Ciężka hemofilia typu A (FVIII < 1 IU/dL) 3. wystąpienie średnio 2 istotnych krwawień/miesiąc 4. brak innych zaburzeń krwawienia 5. leczenie FVIII przez ≥100 dni w wywiadzie 6. leczenie dorażne w czasie rozpoczęcia badania Kryteria wykluczenia: 1. Wystąpienie inhibitora FVIII (FVIII ≥ 0,6 BU/ml) obecne lub w wywiadzie 2. Planowany zabieg ortopedyczny w czasie okresu obserwacji 3. Stany zdrowotne fizyczne lub psychiczne mogące zakłócić skuteczność leczenia lub wyn ki dotyczące jakości życia 4. Reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje na czynnik antyhemofinowy w wywiadzie 5. Nadwrażliwość na substancję czynną, mysie lub pochodzące od chomika białka lub jakiegokolwiek substancję pomocniczą leku Liczebność grup: 20</p>	<ul style="list-style-type: none"> - krwawienia dostawowe - liczba krwawień - funkcjonowanie stawu - jakość życia - liczba dni pracy - liczba wizyt u lekarza rodzinnego - liczba dni hospitalizacji - działania niepożądane - czas i częstotliwość aktywności fizycznej podczas terapii
<p>POTTER 2010</p> <p>Źródło finansowania: Bayer Schering Pharma</p> <p>Martinowitz 2009</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>Badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 3/9 Okres obserwacji: 3 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p> <p>Badanie kliniczne bez randomizacji bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9</p>	<p>Kogenate Bayer Profilaktyka wtórna, Leczenie dorażne Profilaktyka wtórna: 20-30 IU/kg 3x tydz.</p> <p>Kogenate Bayer Profilaktyka okołozabiegowa bd odnośnie dawki</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Ciężka hemofilia typu A 2. Wiek: bd Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: 58</p> <p>Kryteria włączenia: 1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII (≥150 dni) 2. Wiek: 12–65 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba zastosowanych jednostek - liczba krwawień - ocena stabilności i sterylności preparatu - liczba infuzji - ocena skuteczności hemostatycznej - działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Bayer HealthCare	Okres obserwacji: do 28 dni po zabiegu Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB		3. Ciężka (FVIII:C <1%) hemofilia typu A 4. Brak inhibitora FVIII (BU > 0,6) 5. Zaplanowany zabieg wymagający stosowania FVIII-FS ≥6dni Kryteria wykluczenia: 1. Wcześniejsza terapia mogąca doprowadzić do zaniku FVII (np. dializa lub wymiana osocza) 2. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie 3. Jakiegokolwiek nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek 4. Konieczność leczenia przed infuzją FVII 5. Poziom kreatyniny >1,3 mg/dL <u>Liczebność grup: 14</u> <u>Kryteria włączenia:</u>	
Scharrer 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: 24 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB	Kogenate Bayer Leczenie okołozabiegowe Dawkowanie wg zaleceń lekarza (93 IU/kg/dobę (51 - 235))	1. Wiek: <4 lata 2. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni w minimalnym stopniu 3. Ciężka hemofilia typu A (FVIII <2%) 4. Brak innych niż hemofilia zaburzeń związanych z krzepnięciem krwi 5. Funkcjonowanie wątroby i nerek w normie 6. Pacjenci leczeni w stopniu minimalnym: <4 infuzje FVIII, brak inh bitora FVIII, przeprowadzona 10 min. ocena prawidłowego odzysku FVIII <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup: 7</u>	- czas leczenia pooperacyjnego - liczba infuzji - komplikacje okołozabiegowe - ilość utraconej krwi podczas zabiegu chirurgicznego - ocena skuteczności hemostatycznej - wystąpienie inhibitorów - działania niepożądane
Rivard 2011 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Retrospektywne nieinterwencyjne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: 1,8 lat Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 4/9 Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Kogenate Bayer Indukcja tolerancji immunologicznej Dawka: ≥85 IU/kg/dobę lub <85 IU/kg/dobę	1. Ciężka hemofilia typu A ze szczytowym poziomem inhibitora >5 BU 2. Pacjenci po ITI jakiegokolwiek dawką Kogenate Bayer ≥9 mies. Lub do pozytywnego zakończenia terapii 3. Wiek: <8 lat w chwili rozpoczęcia ITI <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup: 51</u> <u>Kryteria włączenia:</u>	- skuteczność indukcji tolerancji immunologicznej - działania niepożądane - występowanie inhibitora
Miesbach 2010 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres leczenia: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Kogenate Bayer Profilaktyka okołozabiegowa Dawka: 340 – 12571 IU/kg	1. Hemofilia typu A bez względu na stopień zaawansowania 2. Wiek: bd 3. Wcześniejsze leczenie <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup: 36</u> <u>Kryteria włączenia:</u>	- liczba krwawień - skuteczność hemostatyczna - działania niepożądane
Vidovic 2010 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych	Kogenate Bayer Profilaktyka standardowa, Leczenie doraźne, Ukierunkowana na pojawienie się inh bitora	1. Łagodna do ciężkiej hemofilia typu A 2. Wiek: dorośli i dzieci <u>Kryteria wykluczenia:</u>	Kogenate Bayer Profilaktyka standardowa, Leczenie doraźne Terapia dostosowana (inh bitor)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Young 2009 Źródło finansowania: Bayer HealthCare	kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 3 mies. lub ≥ 20 ED Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC Prospektywne, postmarketingowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: 12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	bd odnośnie dawek Kogenate Bayer Leczenie dorażne, Profilaktyka, Profilaktyka okołozabiegowa i inne Dawka i schemat leczenia wg zaleceń lekarza	bd <u>Liczebność grup: 315</u> <u>Kryteria włączenia:</u> 1. Ciężka lub umiarkowana hemofilia typu A 2. Co najmniej jedna dawka Kogenate Bayer <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup: 70</u>	- ocena pacjenta i badacza skuteczności leczenia - ocena prawidłowego odzysku FVIII - wystąpienie inhibitora FVIII - wyn ki badań biochemicznych - ocena pacjenta i badacza tolerancji leczenia - działania niepożądane - liczba infuzji wraz z przeciętną dawką i przyczyną - liczba krwawień dostawowych i innych - ocena skuteczności leczenia wg lekarza - działania niepożądane - działania niepożądane związane z leczeniem - ciężkie działania niepożądane - liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor
Delumeau 2008 Źródło finansowania: bd	Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 12 mies Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Kogenate Bayer; profilaktyka, leczenie dorażne Dawka ustalana przez badacza; w profilaktyce ≥2 infuzji/ tydz	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Pacjenci z łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii typu A bez względu na wiek i choroby współwystępujące <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup: 701</u>	- liczba infuzji/jednostek - częstość krwawień - dawka - występowanie inh bitora FVIII - ocena skuteczności hemostatycznej - działania niepożądane
Musso 2008 Źródło finansowania: Byer Health Care	Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 23 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Kogenate Bayer Profilaktyka Leczenie dorażne (samoistne krwawienia, krwawienia związane z urazami, zabiegi, ITI) Dawka i schemat leczenia wg uznania badacza z danego ośrodka	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Bez względu na wiek 2. Ciężka (FVIII:C <2%) hemofilia typu A <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nietolerancja, alergcja lub nadwrażliwość na białka myszy, chomika lub innych składników preparatu <u>Liczebność grup: 220</u> <u>Kryteria włączenia:</u> 1. łagodna do ciężkiej hemofilia typu A 2. wiek: bd 3. pacjenci, u których doszło do zmiany wcześniejszego leczenia (Kogenate) na Kogenate Bayer <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. problem z uzyskaniem próbek początkowych 2. problem z uzyskaniem próbek po zmianie preparatu 3. brak zmiany wcześniejszego leczenia na Kogenate Bayer <u>Liczebność grup:</u>	- liczba infuzji/jednostek - częstość krwawień - dawka - występowanie inh bitora FVIII - ocena skuteczności hemostatycznej - działania niepożądane
Rubinger 2008 Źródło finansowania: Canadian Blood Services and Hema-Quebec/AHCDC	Prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: 2 lata Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Kogenate Bayer bd odnośnie dawki	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. łagodna do ciężkiej hemofilia typu A 2. wiek: bd 3. pacjenci, u których doszło do zmiany wcześniejszego leczenia (Kogenate) na Kogenate Bayer <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. problem z uzyskaniem próbek początkowych 2. problem z uzyskaniem próbek po zmianie preparatu 3. brak zmiany wcześniejszego leczenia na Kogenate Bayer <u>Liczebność grup:</u>	- występowanie inhibitora
Shi 2007	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej	Kogenate-Bayer Leczenie dorażne	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wcześniejsze leczenie koncentratem FVIII	- liczba, miejsce i czas wystąpienia krwawień

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare</p>	<p>Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Standardowa profilaktyka Dawka każdej infuzji doraźnej była ustalana indywidualnie</p>	<p>2. Wiek: >6 lat 3. Terapia doraźna w przypadku wystąpienia epizodów ostrej infuzji krwawień w wywiadzie <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Obecność inhibitora FVIII podczas skriningu 2. Ostra nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie <u>Liczebność grup:</u></p>	<p>- skuteczność hemostatyczna - działania niepożądane - ocena prawidłowego odzysku FVIII</p>
<p>Kreuz 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 2,2 lata (0,7) 0,3 lat (0,2-3,1) Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Profilaktyka długoterminowa, profilaktyka krótkoterminowa, profilaktyka okołozabiegowa Leczenie doraźne Dawka ustalana przez badacza</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Ciężka (FVIII<2%) hemofilia typu A 2. Wiek: <54 lat 3. Mężczyźni 4. Nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤4 ED) produktami FVIII (osoczopochodne z inaktywowanymi wirusami lub rekombinowane) 5. Brak inhibitora (<0,6 BU) w okresie 1-3 tyg. W czasie poprzedniego leczenia 6. Prawidłowe funkcjonowanie wątroby i nerek 7. Czas protrombinowy i morfologia w zakresie normy, czas częściowej tromboplastyny spójny z niedoborem czynnika VIII 8. Pacjenci HIV-negatywni <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Pacjenci z innymi dodatkowymi skazami krwotocznymi lub stanami medycznymi i psychicznymi mogącymi mieć wpływ na stosowane leczenie 2. Pacjenci przyjmujący jakkolwiek inny produkt niż wskazany dla mtp <u>Liczebność grup:</u> 61</p>	<p>- liczba infuzji - skuteczność hemostatyczna - ocena prawidłowego odzysku FVIII - działania niepożądane - występowanie inhibitora</p>
<p>Haertei 2005/Oldenburg <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>Prospektywne, postmarketingowe badanie kliniczne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: od 1 dnia do 107 mies Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Profilaktyka oraz inne schematy leczenia bd odnośnie dawki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Bez względu na obecność wcześniejszej terapii 2. Wiek: bez ograniczeń wiekowych 3. Hemofilia typu a bez względu na stopień zaawansowania <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 214</p>	<p>- działania niepożądane - liczba krwawień - występowanie inhibitora</p>
<p>Mulcahy 2005 <u>finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 3/9 Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Leczenie doraźne Profilaktyka okołozabiegowa Bolus 50 U/kg Początkowa infuzja ciągła: 4 U/kg/h w celu utrzymania aktywności FVIII na poziomie 1 IU/ml</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia A 2. Wiek: bd 3. Pacjenci leczeni za pomocą ciągłej infuzji <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 7</p>	<p>- dawka - działania niepożądane - występowanie inhibitora</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Giangrande 2002 Źródło finansowania: Bayer HealthCare</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: ≥2 lata Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Leczenie doraźne, Profilaktyka, Leczenie okołozabiegowe PO: ustalana przez badacza</p>	<p>Kryteria włączenia: 1. Wiek ≤4 lata 2. Poziom FVIII <2% 3. W grupie pacjentów, którzy otrzymali nie więcej niż 4 wcześniejsze infuzje FVII: brak inhibitora FVIII 2–3 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p>Liczebność grup: 31</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII 2. Wiek: 12–55 lat 3. Ciężka (FVIII:C <1%) lub umiarkowana (FVIII:C ≤5%) hemofilia typu A 4. Pacjenci HIV-pozytywni: brak klinicznych objawów AIDS, liczba limfocytów CD4>400 µL⁻¹ <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Obecność inhibitora FVIII (BU ≥ 0,6) 2. Poziom kreatyniny >1,3 mg dl⁻¹ 3. Poziom transaminazy szczeniowo-octowej i glutaminowo-pirgionianowej 5-krotnie wyższy od górnej granicy normy 4. Poziom hemoglobiny: <10 g dl⁻¹ 5. Liczba płytek krwi: < 100 000 µl⁻¹ 6. Inne niż hemofilia zaburzenia krzepnięcia krwi 7. Ciśnienie rozkurczowe krwi ≥100 mmHg niekontrolowane żadnymi lekami 8. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie 9. Leczenie interferonem lub inhibitorem proteazy przed rozpoczęciem badania 10. Konieczność leczenia przed infuzją FVIII (np. Przeciwhistaminowe) 11. Stosowanie jakichkolwiek leków będąc w fazie testów klinicznych na 6 mies. Przed rozpoczęciem badania</p> <p>Liczebność grup: 20</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII 2. Wiek: 12–55 lat, mężczyźni 3. Ciężka (FVIII:C <1%) hemofilia typu A 4. Pacjenci HIV-pozytywni: brak klinicznych objawów AIDS, liczba limfocytów CD4>400 µL⁻¹ 5. Brak inhibitora FVIII (BU > 0,6) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Poziom kreatyniny >1,3 mg/dl</p>	<p>- skuteczność w zakresie hemostazy - analiza mutacji genowej - częstość występowania inhibitorów - działania niepożądane</p>
<p>Yoshioka 2001 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: ≥24 tyg. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Leczenie doraźne Dawka w zakresie 10-50 IU/kg Pacjenci mogli stosować do 3 infuzji/dzień w przypadku niewystarczającej hemostazy.</p>	<p>- ocena prawidłowego odzysku FVIII - wyn ki biochemiczne badania krwi - liczba i miejsce wystąpienia krwawień - liczba infuzji - ocena skuteczności hemostatycznej - działania niepożądane</p>	
<p>Shirahata 2000 (Stage I i II) Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: Stage I: bd; Stage II: 4 tyg. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Kogenate Bayer Profilaktyka Dawka 20-40 IU/kg- Pacjenci stosowali 3 infuzje/tydz.</p>	<p>- farmakokinetyka - ocena prawidłowego odzysku FVIII - wyn ki biochemiczne badania krwi - liczba i miejsce wystąpienia krwawień - liczba infuzji - ocena skuteczności hemostatycznej - obecność inhibitora - działania niepożądane</p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			2. Poziom ALT i AST >5 x ULN 3. Poziom hemoglobiny: <10 g/dl 4. Liczba płytek krwi: < 100 000 μ l -1 5. Inne niż hemofilia zaburzenia krzepnięcia krwi 6. Ciśnienie rozkurczowe krwi \geq 100 mmHg niekontrolowane żadnymi lekami 7. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie 8. Konieczność leczenia przed infuzją FVIII (np. Przeciwhistaminowe) 9. Stosowanie jakichkolwiek leków będąc w fazie testów klinicznych na 6 mies. Przed rozpoczęciem badania Liczebność grup:	
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate				
Di Paola 2007 Źródło finansowania: bd	Badanie kliniczne z randomizacją, skrzyżowane Ocena wg skali Jadad: 3/5 Okres obserwacji: około 2 tygodnie Typ i podtyp badania wg AOTM: II A	ReFacto vs Advate Advate 50+/- 5 IU/kg mc ReFacto: 50 +/- 5 IU/kg mc	Kryteria włączenia: 1. Pacjenci z hemofilią A, 2. Poziom wyjściowy czynnik VIII równy lub mniejszy od 1%, 3. ALT, ASP \leq /= pięciokrotnej wartości normy 4. Bilirubina \leq /= 2 mg dl-1 5. Poziom kreatyniny w surowicy \leq /= 1,25 normy 6. Liczba płytek > 100 000/ μ l 7. Liczba leukocytów CD4 \geq 200/ μ l-1 8. Czas protrombinowy \leq /= 1,25 dolnej granicy normy Kryteria wykluczenia: 1. Pacjenci, u których występował w przeszłości inhibitor 2. Ekspozycja na inne preparaty czynnika VIII na mniej niż 72 godziny przed rozpoczęciem badania 3. Zabieg chirurgiczny na mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania 4. Zabieg chirurgiczny planowy w czasie badania 5. Nadwrażliwość na jakikolwiek czynnik VIII, 6. Nadwrażliwość na alergeny mysie lub pochodzące od chom ka 7. Jakiegokolwiek czynniki powodujące udział w badaniu niewskazanym, takie jak częste krwawienia, uniemożliwiające 3 dniowy washout 8. Żył dostęp dożylny 9. Nieustabilizowana terapia HAART Liczebność grup: 18	- liczba krwawień, - zmiany parametrów krzepnięcia krwi, - działania niepożądane, - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor, - czas półtrwania preparatów.
Tarantino 2004 Źródło	Badanie kliniczne z randomizacją porównujące właściwości farmakokinetyczne preparatów	Advate (rAHF-PFM) vs Recombinate (część I); Advate (rAHF-PFM); (część II)	Kryteria włączenia: 1. Poziom czynnik VIII mniejszy lub równy 2% normy	- liczba krwawień, - liczba pacjentów u których wystąpiły krwawienia,

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>finansowania: Baxter Healthcare Corporation</p>	<p>Advate i Recombinate (część I) Prospektywne badanie bez randomizacji oceniające skuteczność preparatu Advate (część II) Ocena wg Jada: 2/5 (część I); Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 (część II) Okres obserwacji 72 godz. (część I) 75 dni (część II) Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA (część I)</p>	<p>Dawki: Advate, Recombinate: średnia dawka 50 IU/kg -1 Advate: 3 razy na tydzień lub co drugi dzień dawka: 25-40 IU/kg masy ciała W szczególnych przypadkach podawano dawkę większą niż 40 IU/kg (np. zwiększona aktywność fizyczna)</p>	<p>2. Wcześniejsze leczenie trwające minimum 150 dni (ED) 3. Wiek minimum 10 lat 4. Masa ciała powyżej 35 kg 5. Osoby z HIV-1, jeśli poziom ich limfocytów CD4+ był większy lub równy 400 mm⁻³, zmierzony w dwóch kolejnych badaniach na ponad 12 miesięcy wcześniej przed zakwalifikowaniem do badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nadwrażliwość na RECOMBINATE (R-FVIII) 2. Trwające lub planowane leczenie preparatami immunomodulacyjnymi 3. Chroniczna choroba wątroby 4. Obecność inhibitora czynnika VIII (przy randomizacji) 5. Wystąpienie inhibitora w przeszłości o stężeniu większym niż 1 BU <u>Liczebność grup:</u> <u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A w stopniu umiarkowanym lub ciężkim 2. ≥ 150 ED na czynniki FVIII 3. Wiek 7-65 r.ż 4. Stosowanie terapii doraźnej ≥12 mies. przed włączeniem do badania 5. ≥8 epizodów krwawień dostawowych w przebiegu 12 miesięcy poprzedzających badanie <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nadwrażliwość na koncentraty czynnika VIII oraz (w tym białka pochodzenia zwierzęcego) 2. miano inhibitora ≥0,6 BU w wywiadzie oraz ≥0,4 w momencie skriningu 3. Inna wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna 4. Stosowanie leków immunomodulujących na 60 dni przed rozpoczęciem badania 5. wcześniejsze stosowanie Advate w ramach innych badań klinicznych lub udział w jakimkolwiek innym badaniu na 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji 6. choroba współistniejąca wymagająca poważnych zabiegów chirurgicznych. <u>Liczebność grup: 82</u></p>	<p>- liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor, - działania niepożądane, - średnia liczba krwotoków występujących u pacjenta (w skali roku)</p>
<p>Valentino 2011 <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie ukierunkowane na ocenę efektywności terapii doraźnej (I faza bez grupy kontrolnej) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch form profilaktyki (II faza z randomizacją) z zastosowaniem preparatu Advate Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Okres obserwacji 18 miesięcy, w tym 6 miesięcy w fazie I oraz 12 miesięcy w fazie II Typ i podtyp badania wg AOTM: I faza (IIC) II faza (IIA/IIIB)</p>	<p>Advate w profilaktyce standardowej lub zmodyfikowanej i leczeniu doraźnym Dawkowanie: Profilaktyka standardowa: 20-40IU/kg co 48±6 godz. Profilaktyka zmodyfikowana: 20-80 IU/kg co 72±6 godz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A w stopniu umiarkowanym lub ciężkim 2. ≥ 150 ED na czynniki FVIII 3. Wiek 7-65 r.ż 4. Stosowanie terapii doraźnej ≥12 mies. przed włączeniem do badania 5. ≥8 epizodów krwawień dostawowych w przebiegu 12 miesięcy poprzedzających badanie <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nadwrażliwość na koncentraty czynnika VIII oraz (w tym białka pochodzenia zwierzęcego) 2. miano inhibitora ≥0,6 BU w wywiadzie oraz ≥0,4 w momencie skriningu 3. Inna wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna 4. Stosowanie leków immunomodulujących na 60 dni przed rozpoczęciem badania 5. wcześniejsze stosowanie Advate w ramach innych badań klinicznych lub udział w jakimkolwiek innym badaniu na 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji 6. choroba współistniejąca wymagająca poważnych zabiegów chirurgicznych. <u>Liczebność grup: 82</u></p>	<p>- roczna częstość krwawień - liczba krwawień - skuteczność hemostatyczna - obecność inh bitora - działania niepożądane</p>
<p>Takedani 2010 <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: Przed- i okooperacyjne (7 dni) Typ i podtyp badania wg AOTM: IIIB</p>	<p>Advate, Kogenate-Bayer Leczenie okołozabiegowe Dawkowanie: Bolis koncentratu FVIII został podany na 30-60 min. przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego. Dawkę obliczono w odniesieniu do utrzymania FVIII na poziomie 80-100%. Podczas zabiegu zastosowano infuzję ciągłą w celu utrzymania poziomu FVIII na 80-100%.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 17</p>	<p>- właściwości farmakokinetyczne preparatów - okołozabiegowy poziom FVIII - utrata krwi podczas zabiegu - wskaźnik ciągłości infuzji - działania niepożądane</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Den Uji 2009 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: 5 lat Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA</p>	<p>Advate; profilaktyka leczenia doraźne Dawki: profilaktyka: średnio 41 (35-54) IU/kg-1/tydzień leczenie doraźne: 20-40 IU kg-1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 82</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba krwawień, - liczba krwawień odstawowych, działania niepożądane, - ciężkie działania niepożądane, - liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor, - zmiana masy ciała.
<p>ADVATE PASS EU / USA (Oldenburg 2010, Luu 2008,) Źródło finansowania: Baxter HealthCare</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Advate Leczenie doraźne lub profilaktyka długoterminowa Profilaktyka: średnia dawka 29,1 IU/kg, średnia liczba infuzji/tydz.: 2,8 Leczenie doraźne: bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A (FVIII ≤ 5%) w dowolnym wieku niezależnie od statusu wcześniejszego leczenia (PUP lub PTP) 2. Brak inhibitora na poziomie ≥ 1 BU w momencie kwalifikacji do badania (dotyczy ośrodków z USA) 3. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię ADVATE <u>Kryteria wykluczenia:</u> - <u>Liczebność grup:</u> Leczenie doraźne: 224, Profilaktyka: 297</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ocena efektywności hemostatycznej dokonywana przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali - dowolne działania niepożądane, w tym również ciężkie - obecność inhibitora - miano inhibitora
<p>Valentino 2009 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Seria przypadków pacjentów z hemofilią typu A poddawanych indukcji tolerancji immunologicznej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 4/9 Czas trwania terapii do osiągnięcia tolerancji: Średnio 5,5 miesięcy (mediana 4,0 miesiące). Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Advate; Indukcja tolerancji immunologicznej Dawki: 100 IU/kg 4x/tydzień – 6 pacjentów, 100 IU/kg 3x/tydzień – 2 pacjentów, 200 IU/kg 4x/tydzień – 4 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Zdiagnozowana hemofilia A, 2. Obecność inhibitora dla czynnika VIII, 3. Wskazania do indukcji tolerancji immunologicznej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> - poziom inhibitora przy rozpoczęciu indukcji tolerancji immunologicznej, - szczytowy poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej, - poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej, - czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, - liczba skutecznych indukcji ogółem, - liczba indukcji w toku ogółem, - liczba nieskutecznych indukcji ogółem, - liczba skutecznych indukcji u pacjentów z wysokim poziomem inh bitora, - liczba skutecznych indukcji u pacjentów z niskim poziomem inh bitora, - liczba skutecznych indukcji u pacjentów w grupie ze złą prognozą, - liczba skutecznych indukcji w grupie pacjentów z dobrą prognozą, - działania niepożądane.
<p>Negrier 2008 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Advate; Profilaktyka okolozabiegowa Dawki: bolus: dawka przed zabiegiem, mająca na celu zwiększenie osoczowego poziomu czynnika VIII do 60-100% dla procedur dentystrycznych i do 80-120% dla pozostałych procedur, ciągły wlew w pompie z szybkością ≥ 0,4ml/h (wlew</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek ≥ 5 r.ż., 2. Hemofilia a z poziomem czynnika VIII ≤ 2% wartości prawidłowej, 3. ≥ 150 dni ekspozycji na FVIII, 4. Wymagane zastosowanie procedury chirurgicznej / stomatologicznej. <u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek zabiegów z okolozabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą/dobłą, - odsetek zabiegów z po zabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą/dobłą, - odsetek zabiegów z oceną skuteczności hemostatycznej podczas usuwania drenu

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tang 2009 Źródło finansowania:</p>	<p>początkowy 4 IU/kg/h u chorych > 12 r.ż. i 5 IU/kg/h u chorych 5-12 r.ż.0, po dużych zabiegach infuzja Advate utrzymywana do 6 tyg. po zabiegu, w przypadku pozostałych procedur do 2 tyg. po zabiegu; dawka: 822-910 IU/kg</p>	<p>1. Nadwrażliwość na Recombinate, 2. Zaburzenia hemostazy niezwiązane z hemofilią A, 3. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, 4. Obecność oznaczalnego poziomu inhibitora dla czynnika viii w trakcie włączania do badania, 5. Poziom inhibitora dla czynnik VIII > 1,0 BU w wywiadzie. <u>Liczebność grup:</u> 59</p>	<p>z rany doskonała/dobra, - poziom utraty krwi w trakcie zabiegu, - odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej doskonała/dobra, - odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej dostateczną, - odsetek krwawień pooperacyjnych, w których stwierdzono brak efektu leczenia, działania niepożądanego, - ciężkie działania niepożądane.</p>	
<p>PAIR JAP (Matsushita 2011) Źródło finansowania: bd</p>	<p>Restrospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 4/9 Okres obserwacji: 24 dni Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB</p>	<p>Advate stosowane w profilaktyce okołozabiegowej przed zabiegiem dawka 3000IU (n = 1) oraz 4000 IU (n = 3) po zabiegu: dawka 1000 (n = 2) lub 2000 IU (n = 2)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A 2. Wskazanie do przeprowadzenia zabiegu kardiologicznego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - <u>Liczebność grup:</u> 4/6</p>	<p>utrata krwi w trakcie zabiegu - obecność inhibitora - działania niepożądane</p>
<p>PAIR (Spotts 2009, Spotts 2010, Spotts 2011) Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej wg zmodyfikowanych kryteriów NICE Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Okres obserwacji: >12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Advate stosowane w indukcji tolerancji immunologicznej Schemat leczenia: bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A 2. Brak ograniczeń związanych z wiekiem, stopniem ciężkości choroby oraz mianem oraz czasem od wystąpienia inhibitora 3. Brak wcześniejszej terapii Advate w ITI <u>Kryteria wykluczenia:</u> - <u>Liczebność grup:</u> 12</p>	<p>- obecność inhibitora - działania niepożądane</p>
<p>PAIR (Spotts 2009, Spotts 2010, Spotts 2011) Źródło finansowania: bd</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena jakości badania wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Okres obserwacji: >12 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC</p>	<p>Advate stosowane w indukcji tolerancji immunologicznej Schemat leczenia: Ustalany przez badacza</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A 2. Brak ograniczeń związanych z wiekiem, 3. Brak wcześniejszej terapii Advate w ITI, która zakończyła się niepowodzeniem <u>Kryteria wykluczenia:</u> - <u>Liczebność grup:</u> 40</p>	<p>- obecność inhibitora - działania niepożądane</p>
<p>Blazek 2009 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Rejestr pacjentów stosujących Advate prowadzony w jednym ośrodku w Czechach od roku 2005 Okres obserwacji: ≥ 4 lata Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych Typ i podtyp badania wg AOTM:</p>	<p>Advate w profilaktyce i leczeniu doraźnym Schemat leczenia: bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> ND <u>Kryteria wykluczenia:</u> ND <u>Liczebność grup:</u> 10</p>	<p>- obecność inhibitora - działania niepożądane</p>

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Blanchette 2008 Źródło finansowania: Baxter Healthcare Corporation	IVC Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 386 (141–933) dni Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Advate: standardowa profilaktyka, zmodyfikowana profilaktyka, leczenie dorażne Dawkę: standardowa profilaktyka: 3 lub 4 iniekcje na tydzień; średnia dawka 34,2 (5,3) IU/kg mc zmodyfikowana profilaktyka: 1, 2, 3, 4 lub więcej iniekcji na tydzień; średnia dawka 48,8 (21,6) IU/kg mc leczenie dorażne: 34,7 IU/kg	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Pacjenci ze zdiagnozowaną ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią A, 2. Poziom wyjściowy czynnik VIII równy lub mniejszy od 2%, 3. Wiek poniżej 6 lat. 4. Ekspozycja na inne koncentraty czynnika VIII przez mniej niż 50 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia A, 2. Pacjenci z inhibitorem 3. Pacjenci u których w przeszłości wystąpił inhibitor <u>Liczebność grup:</u> 52	- liczba krwawień dostawowych, domięśniowych, do innych tkanek miękkich, - liczba krwawień pourazowych, samoistnych, - zmiany parametrów krzepnięcia krwi, - zmiana BMI, - działania niepożądane.
Gruppo 2006 Źródło finansowania: bd	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: ≥ 75 ED (617,5 dni) Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Advate; profilaktyka, leczenie dorażne Dawka: Leczenie przedzabiegowe; 25–40 IU/kg	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 82	- liczba krwawień, - działania niepożądane, - utrata z powodu działań niepożądanych.
Shapiro 2006 Źródło finansowania: bd	Dane z 2 prospektywnych badań bez randomizacji, bez grup kontrolnych Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Advate; Leczenie przedzabiegowe Leczenie przedzabiegowe; bd odnośnej dawki	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 18	- liczba krwawień, - działania niepożądane, - utrata z powodu działań niepożądanych.
PASS JAP Źródło finansowania: bd	Prospektywne, porejstracyjne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej Ocena jakości badania wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: 6-24 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Advate w profilaktyce długoterminowej i leczeniu dorażnym Zgodny z rzeczywistą praktyką kliniczną	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A 2. Dowolny wiek oraz dowolna liczba ED <u>Kryteria wykluczenia:</u> - <u>Liczebność grup:</u> 362	- Obecność inh bitora
Bacon 2011 Źródło finansowania: Baxter Bioscience Investigator Initiated Clinical	Retrospektywne badanie bez randomizacji Ocena jakości badania wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 4/9 Okres obserwacji: 30 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM:	Advate Leczenie dorażne (n = 42) lub profilaktyka długoterminowa (n = 71) Schemat leczenia: bd	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Hemofilia typu A 2. Pacjenci, wcześniej leczeni ≥ 1 innym czynnikiem i którzy zmienili dotychczasową terapię na Advate 3. Regularne stosowanie czynnika FVIII oraz zapotrzebowanie na terapię w okresie obserwacji	- obecność inhibitora

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Research Catalyst IVC			przypadającym na badanie Kryteria wykluczenia: - Liczebność grup: 1/13	
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Octanate				
Saez 1999 Źródło finansowania: bd	Badanie kliniczne bez randomizacji z grupami naprzemiennymi Ocena wg Jadad: 3/5 Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA	Octanate (Emoclot Octa VI vs Emoclot DI) Bd Pojedyncza dawka: 30 IU/kg-1 w tempie 2 ml/min-	Kryteria włączenia: 1. Ciężka hemofilia typu A (FVIII:C 0,1 IU/100 ml) 2. Brak epizodów krawienia 3. Mężczyźni wiek: >15 lat 4. Po przebyciu badania fizykalnego 5. Wynik badania EKG i oznak życiowych w normie 6. Wyniki hematologii, badań biochemicznych krwi oraz badania moczu w normie 7. Przeciwciała WZWA 8. brak przeciwciał WZWC oraz HIV Kryteria wykluczenia: 1. Stosowanie FVIII, krioprecypitatów i świeżo mrożonego osocza w ostatnich 2 tyg. 2. Podejrzanie uzależnienia od leków w wywiadzie 3. Nadwrażliwość na transfuzje krwi lub czynniki krwiopochodne Liczebność grup: 15	- parametry farmakokinetyczne - działania niepożądane - wynki biochemiczne
Klukowska 2011 Źródło finansowania: bd	Prospektywne badanie obserwacyjne Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 7/9 Okres obserwacji: 5 lat Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate Profilaktyka długoterminowa Leczenie dorażne Leczenie okołozabiegowe Dawki: 41,4 (45,0) IU/kg/dobę 31,3 (6,4) IU/kg/dobę	Kryteria włączenia: 1. Ciężka (FVIII:C<1%) lub umiarkowana hemofilia (FVIII:C<2%) typu A 2. Brak wcześniejszego leczenia produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII 3. Brak występowania inhibitorów Kryteria wykluczenia: 1. Pacjenci wymagający leczenia interferonem 2. Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym obecnie lub w ciągu 4 ostatnich tyg. Liczebność grup: 39	- wystąpienie inhibitora - dawka i czas ekspozycji na Octanate - skuteczność hemostatyczna - działania niepożądane
ObsITI Study 2011 Źródło finansowania: bd	Badanie obserwacyjne w toku bez grupy kontrolnej składające się z części retrospektywnej i prospektywnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 5/9 Okres obserwacji: Badanie w toku Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate Indukcja Tolerancji Immunologicznej Schemat leczenia: 100–150 IU/kg/co 12 godz. (≥5 BU) 50–100 IU/kg/dzień lub co 2 dzień (<5 BU)	Kryteria włączenia: 1. Mężczyźni bez względu na wiek 2. Ciężka (FVIII:C ≤ 1%), umiarkowana (FVIII: >1%–5%) lub łagodna (FVIII:C >5%) hemofilia typu A 3. Istotny poziom inhibitora FVIII (>0,6 BU) 4. Pierwsza ITI lub pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu ITI 5. Wskazane by ITI przeprowadzana była zgodnie z protokołem Bonn 6. Zdolność do spełnienia wymagań badania i leczenia ITI Kryteria wykluczenia: 1. Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia	- skuteczność ITI

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Vorobyev 2010 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne badanie obserwacyjne Okres obserwacji: bd Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate, ITI Schemat leczenia: bd	kwi inne niż hemofilia typu A 2. Współwzrastające choroby immunologiczne 3. Nadwrażliwość na preparaty krwiopochodne i/lub koncentraty FVIII <u>Liczebność grup:</u> 18	- EQ-5D
Khair 2008 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: ND Okres obserwacji: 4 mies. Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate ITI 200 IU kg ⁻¹ /dobę	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 67	- poziom inhibitora
Svirin 2008 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 2/9 Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate ITI 130–174 IU/kg ⁻¹ co 12 godz.	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 6	- liczba pacjentów z wyeliminowanymi inhibitorom - czas eliminacji inhibitora - okres półtrwania FVIII
Martínowitz 2000 <u>Źródło finansowania:</u> bd	2 badania: Pierwsze badanie z randomizacją, ocena właściwości farmakokinetyczne w porównaniu z Hemofil M i Haemoctin SDHu pacjentów z ciężką wczesniej leżoną hemofilią typu A. W drugiej oceniano właściwości farmakokinetyczne, a także skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Octanate. Okres obserwacji: bd Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate vs Hemofil M Octanate vs Haemoctin SDH Leczenie dorażne, Profilaktyka okołozabiegowa Schemat leczenia: bd	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 32	- okres półtrwania Octanate - serokonwersja - krwawienia - uzyskanie hemostazy - utrata kwi i konieczność transfuzji podczas zabiegów chirurgicznych
Tagariello 1999 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 4/9 Okres obserwacji: 5 – 17 dni Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate (Emoclot) Profilaktyka okołozabiegowa Dawka: Bolus 50 IU/kg-1. Wraz z końcem operacji infuzja ciągła: 3 IU/kg-1/godz. Pacjenci leczeni >10 dni: 1,5 IU/kg-1/godz.-1	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 15	- poziom FVIII:C we krwi - krwawienia po zabiegu chirurgicznym - utrata krwi - działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Santagostino 1997 Źródło finansowania: bd	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 Okres obserwacji: 12 miesT Typ i podtyp badania wg AOTM: IVC	Octanate (Emoclot) Schemat leczenia: mediana (zakres) dawki FV III/pacjenta 3 000 (500–168 500) U	Kryteria włączenia: 1. Zgoda na infuzję przez 12 mies. 2. Wymagający po raz pierwszy leczenia między 1992 a 1996 rokiem Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: 19	- markery na obecność wirusów HBV, HCV, HIV - poziom aminotransferazy alaninowej - przeciwciała przeciwko parowirusowi B19 - poziom hb - poziom inhibitora
Charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu preparatu Immunate				
Nemes 2008 Źródło finansowania: bd	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Ocena jakości badania: Jadad: 1/5 (I część) Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE: 6/9 (II część) Okres obserwacji: 27 (±1) tyg. lub 50 dni ekspozycji na interwencję Typ i podtyp badania wg AOTM: część I (IIA) część II (IV B)	Immunate S/D Profilaktyka Leczenie doraźne Schemat leczenia: Profilaktyka: 20–40 IU/kg (dawka modyfikowana wg uznania badacza) Leczenie doraźne: wg uznania badacza	Kryteria włączenia: Ciężka hemofilia typu A Kryteria wykluczenia: bd Liczebność grup: 56	- liczba krwawień - ocena skuteczności hemostatycznej - liczba infuzji - działania niepożądane
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania profilaktyki z leczeniem doraźnym w populacji dzieci z wrodzoną hemofilią typu A				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ESPRIT 2010 <u>Źródło finansowania: bd</u>	Wielośrodkowa, próba kliniczna z randomizacją w schemacie grup równoległych, brak zaślepienia Ocena jakości badania: 3/5 w skali Jadad Okres obserwacji: 82,5 mies. (mediana). Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA	Leczenie doraźne lub terapia profilaktyczna preparatami Recombinate i Advate Dawka: 25 IU/kg. W schemacie profilaktycznym podawana 3 razy w tygodniu, co drugi dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> dzieci w wieku 1-7 lat z wrodzoną, ciężką hemofilią typu A niepowianą, inh bitorem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 45	-Średnia roczna częstość krwawień dostawowych <1 -Obecność artropatii hemofilowej -Ocena zmian radiologicznych wg Petterssona -Liczba krwawień ogółem -Liczba krwawień dostawowych -Średnia dawka -Liczba jednostek ogółem -Konieczność założenia dostępu żylnego -Obecność inhibitora -Utrata z badania ogółem
Manco-Jonson 2007 <u>Źródło finansowania: bd</u>	Wielośrodkowa, prospektywna, próba kliniczna z randomizacją w układzie grup równoległych, brak zaślepienia Ocena jakości badania: 3/5 w skali Jadad Okres obserwacji: 49 miesięcy (średnia). Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA	Leczenie doraźne lub terapia profilaktyczna preparatami Kogenate Bayer i Kogenate Dawka preparatu stosowanego w profilaktyce: 25 IU/kg, co drugi dzień. W leczeniu doraźnym krwawień dostawowych: 40 IU/kg w momencie wystąpienia incydentu krwotocznego, a następnie 20 IU/kg przez co najmniej dwa kolejne dni (maksymalnie do 4 tyg.).	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci poniżej 30 mies. życia z wrodzoną umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A niepowianą, inh bitorem -nie więcej niż 2 wcześniejsze epizody krwotoczne do stawów oraz brak zwyrodnienia stawów <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczebność grup:</u> 65	-Brak zmian w strukturze stawów w badaniu MRI -Brak zmian w strukturze stawów w badaniu RTG -Liczba krwawień dostawowych -Liczba krwawień ogółem -Liczba infuzji -Liczba jednostek ogółem -Konieczność założenia dostępu żylnego -Obecność inhibitora -Ciężkie krwawienia zagrażające życiu -Liczba hospitalizacji -Utrata z badania ogółem

Tabela 25. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy
Profilaktyka długoterminowa	
Luu 2008, Oldenburg 2010, Taki 2009, Fukutake 2011, Klukowska 2011	Skuteczność hemostatyczna (skuteczności hemostatyczna danego preparatu w trakcie profilaktyki długoterminowej)
Abshire 2000, Collins 2010, Musso 2008, Potter, Young 2009, Collins 2010, Delumeau 2008, Valentino 2011, Oldenburg 2010, Blanchette 2008, Gruppo 2006, Tarantino 2004, Den Uijl 2009, Nemes 2008	Częstość krwawień (częstości krwawień w trakcie profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem danego preparatu). Wyróżnia się profilaktykę standardową, zmodyfikowaną oraz wtórną stosowaną m.in. w krwawieniach dostawowych, spontanicznych, pourazowych.
Brackmann 1993, Yoshioka 2004, Collins 2010, Musso 2008, Shirahata 2000, Gruppo 2006, Tarantino 2004, Nemes 2008	Liczba krwawień (wyniki dotyczące liczby epizodów krwawień). Wyróżnia się profilaktykę standardową oraz wtórną stosowaną m.in. w krwawieniach dostawowych, spontanicznych, pourazowych o niezidentyfikowanej etiologii.

Badanie	Punkt końcowy
Brackmann 1993, Shirahata 2000, Musso 2008, Gruppo 2006, Tarantino 2004, Blanchette 2008, Nemes 2008	Liczba pacjentów z krwawieniami (dane dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły epizody krwotoczne)
Brackmann 1993, White 1997, Abshire 2000, Collins 2010, Musso 2008, Kreuz 2005, Young 2009, Delumeau 2008, Luu 2008, Tarantino 2004, Blanchette 2008, Taki 2011, Den Uji 2009, Klukowska 2011, Nemes 2008	Dawka preparatu (średnia dawka preparatu, liczba zastosowanych jednostek w przeliczeniu na pacjenta, liczba infuzji preparatu stosowanego w długoterminowej profilaktyce krwawień). Profilaktyka ogólna i okołozabiegowa stosowana m.in. w krwawieniach spontanicznych, związanych z urazami.
Profilaktyka okołozabiegowa	
Bray 1994, White 1997, Negrier 2001, Bray 1994, Abshire 2000, Giangrande 2002, Martinowitz 2009, Miesbach 2010, Musso 2008, Scharrer 2002, Blanchette 2008, Oldenburg 2010, Negrier 2008, Shapiro 2006, Den Uji 2009, Klukowska 2011	Skuteczność hemostatyczna (odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za doskonałe, dobre lub brak skuteczności hemostatycznej podczas zabiegów)
White 1997, Abshire 2000, Martinowitz 2009, Takedani 2010, Negrier 2008, Shapiro 2006, Tang 2009, Takedani 2010, Tagariello 1999	Utrata krwi podczas zabiegu (wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których oceniano poziom krwi utraconej w trakcie zabiegu).
Bray 1994, White 1997, Miesbach 2010, Negrier 2008	Liczba krwawień (wyniki dotyczące liczby epizodów krwawień okołozabiegowych)
White 1997, Brackmann 1993, Abshire 2000, Mulcahy 2005, Scharrer 2002, Musso 2008, Martinowitz 2009, Young 2009, Takedani 2010, Delumeau 2008, Tang 2009, Negrier 2008, Takedani 2010, Shapiro 2006, Klukowska 2011, Tagariello 1999	Dawka preparatu (średnia dawka preparatu w przeliczeniu na pacjenta, dane dotyczące liczby infuzji oraz liczby jednostek preparatu zastosowanego w profilaktyce okołozabiegowej, w tym: średnia dawka/infuzję, średnia dawka/zabieg, liczba infuzji/pacjenta, łączne zużycie preparatu [U], łączne zużycie preparatu [IU/kg], zużycie preparatu/pacjenta, roczne zużycie preparatu/pacjenta, zużycie preparatu w trakcie zabiegów ortopedycznych, zużycie preparatu w trakcie zabiegów brzusznych)
Leczenie doraźne	
Fukutake 2005, White 1997, Yoshioka 2004, Zhang 2011, Yoshioka 2001, Shi 2007, Giangrande 2002, Kreuz 2005, Musso 2008, Taki 2011, Fukutake 2011, Blanchette 2008, Negrier 2008, Tarantino 2004, Luu 2008, Oldenburg 2010, Blanchette 2008, Klukowska 2011, Nemes 2008	Skuteczność hemostatyczna (dane dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu stosowanego w leczeniu doraźnym, w tym: skuteczność hemostatyczna doskonała, dobra, doskonała/dobra, umiarkowana, dostateczna, brak skuteczności hemostatycznej, pogorszenie stanu w odpowiedzi na profilaktykę)
Abshire 2000, Collins 2010, POTTER, Young 2009, Valentino 2011, Oldenburg 2010, Gruppo 2006, Den Uji 2009	Częstość krwawień (częstość krwawień w trakcie terapii doraźnej z zastosowaniem danego preparatu)
Bray 1994, Zhang 2011, Kreuz 2005, Musso 2008, Shi 2007, Young 2009, Luu 2008, Zhang 2011, Luu 2008, Blanchette 2008, Tarantino 2004, Gruppo 2006, Zhang 2011, Nemes 2008	Liczba krwawień (wyniki dotyczące liczby epizodów krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego, w tym: krwawienia wymagające 1-2 infuzji, krwawienia do stawów, krwawienia do mięśni, krwawienia do tkanek miękkich, krwawienia podskórne, krwawienia w obrębie głowy, krwawienia do jam ciała - min. drog przewodu pokarmowego oraz moczowego oraz krwawienia łagodne, umiarkowane, poważne i krwawienia dla których nie określono stopnia ciężkości)
Musso 2008, Blanchette 2008, Luu 2008, Nemes 2008	Liczba pacjentów z krwawieniami (liczbie pacjentów doświadczających epizodów krwotocznych w trakcie doraźnej terapii danym preparatem)

Badanie	Punkt końcowy
Bray 1994, Zhang 2011, White 1997, Brackmann 1993, Collins 2010, Mulcahy 2005, Abshire 200,0 Shi 2007, Yoshioka 2001, Kreuz 2005, Musso 200,8 Delumeau 2008, Blanchette 2008, Tarantino 2004, Taki 2011, Den Uji 2009, Klukowska 2011, Martinowitz 2000, Nemes 2008	Dawka preparatu (liczba infuzji/liczbę krwawień ogółem/pacjenta oraz liczba zastosowanych jednostek danego preparatu zastosowanych w leczeniu doraźnym)
Indukcja tolerancji immunologicznej	
Rothschild 1998, Giangrande 2002, Musso 2008, Valentino 2008, Khair 2008	Poziom inh bitora po zakończeniu ITI (końcowy poziom inh bitora [BU/ml])
Rocino 2001, Rocino 2006, Rothschild 1998, Giangrande 2002, Musso 2008, Valentino 2008	Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI (liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora ≤ 10 BU/ml, liczba pacjentów z maksymalnym poziomem inhibitora > 10 BU/ml)
Rocino 2001, Rocino 2006, Rivard 2011, Spotts 2011, Valentino 2008, Svirin 2008	Czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej (mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej u pacjentów stosujących dany preparat)
Rocino 2001, Rocino 2006, Rothschild 1998, Giangrande 2002, Musso 2008, Rivard 2011, Spotts 2011, Oldenburg 2010, Valentino 2008, Bacon 2011, ObsITI Study 2010, Svirin 2008	Liczba skutecznych ITI (liczba skutecznych lub nieskutecznych ITI u pacjentów stosujących dany preparat, w tym: liczba skutecznych ITI ogółem, liczba skutecznych ITI u pacjentów z poziomem inh bitora >5 i <10 BU, liczba skutecznych ITI u pacjentów z poziomem inh bitora >100 BU)
Jakość życia	
Collins 2010, Oldenburg 2010, Valentino 2011, Vorobyev 2010	W odniesieniu do poszczególnych komponenty jakości życia, w tym: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym, zmartwienie, konsekwencje krwawień, pozytywny wpływ oraz dolegliwości związane z leczeniem (różnica <0,5 punktów), ocena ogólnej kondycji psychicznej, odczuwanie dolegliwości bólowych, ogólne poczucie zdrowia – stosowano kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D. Dodatkowo stosowano wizualną analogową skalę bólu VAS (Visual Analogue Scale).

Tabela 26. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Recombinate	Doskonała
	Dobra
	Nieskuteczna
	Nie można ocenić
Zhang 2011	Nagle i całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub niekwestionowane ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia w ok. 6 godzin od pojedynczej infuzji.
	Ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia z prawdopodobieństwem zastosowania więcej niż 1 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów.
	Brak poprawy lub zaostrzenie objawów.
	Brak możliwości oceny stanu pacjenta na podstawie posiadanych informacji.

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)		Opis skali/kwestionariusza	
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Kogenate Bayer	Ocena dokonywana przez lekarza Shi 2007	Doskonała	Nagle ustąpienie bólu i/lub jednoznaczna poprawa objektywnych objawów krwawienia w ciągu około 6h po pierwszej infuzji wraz z aktywnością FVIII w osoczu osiagającą prawidłowe wartości po odpowiednio 10 i 60 min
		Poprawa	Poprawa w odniesieniu do dolegliwości bólowych i objawów krwawienia ale prawdopodobnie wymagające >1 infuzji
		Nieskuteczny	Brak poprawy lub pogorszenie objawów
		Brak oceny	Nieemożliwe sformułowanie oceny na podstawie dostępnych informacji
	Ocena dokonywana przez lekarza Yoshika 2001	Doskonała	1-2 dni do uzyskania hemostazy
		Dobra	3-4 dni do uzyskania hemostazy
		Umiarkowana	5-7 dni do uzyskania hemostazy
		Brak odpowiedzi	>7 dni do uzyskania hemostazy
	Ocena dokonywana przez pacjenta Tarantino 2004 (leczenie w domu)	Nieskuteczna	> 7 dni do uzyskania hemostazy i pogorszenie stanu zdrowia
		Doskonała	1 infuzja do całkowitego ustąpienia krwawienia
		Dobra	2 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia
		Dostateczna	3 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia
Ocena dokonywana przez badacza Tarantino 2004, Blanchette 2008	Nieskuteczna	≥4 infuzje do całkowitego ustąpienia krwawienia	
	Doskonała	Nagle i całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub niekwestionowane ustąpienie objektywnych objawów krwawienia w ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji.	
	Dobra	Ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia w ciągu 8 godzin od infuzji, nie wykluczona konieczność zastosowania więcej niż 1 infuzji do całkowitego ustąpienia objawów.	
	Dostateczna	Niewykluczona lub niewielka korzyść w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszej infuzji, zwykle konieczność zastosowania więcej niż 1 infuzji.	
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Advate	Nieskuteczna	Brak poprawy lub zaostrożenie objawów.	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)		Opis skali/kwestionariusza	
Skale wykorzystane do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniach klinicznych dotyczących preparatu Advate	Ocena dokonywana przez badacza Luu 2008	Doskonała	
		Dobra	
	Ocena dokonywana przez chirurga (średoperacyjna)	Dostateczna	
		Nieskuteczna	
	Ocena dok przez med./badacza	Doskonała	
		Dobra	
	Ocena terapii substytucyjnej w warunkach domowych	Dostateczna	
		Nieskuteczna	
	Negrier 2008		Doskonała
			Dobra
			Dostateczna
			Nieskuteczna
		Doskonała	
		Dobra	
		Dostateczna	
		Nieskuteczna	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)		Opis skali/kwestionariusza	
		Doskonała	Zhamowanie krwawienia oraz pożądany poziom FVIII osiągnięty po 15, 30 i/lub 60. min od infuzji
		Dobra	Zahamowanie objawów krwawienia.
		Bez zmian	Brak poprawy lub zaostrzenie objawów.
		Nie do oceny	Brak możliwości oceny stanu pacjenta na podstawie posiadanych informacji.
Skale wykorzystane do oceny skuteczności ITI w badaniu klinicznym dotyczących preparatu Octanate	Zhang 2011	Skuteczna ITI	Poziom inh bitora <0,6 BU (w co najmniej 2 pomiarach w ciągu 2 mies.) Poziom odzysku FVIII ≥80% (w co najmniej 2 pomiarach w ciągu 2 mies., na próbkę pobranej na 15–30 min. po podaniu FVIII) Okres półtrwania ≥7 godzin (na próbkach pobranych 15, 30 min. 1, 2, 4, 8, jak również 12 lub 24 godziny po podaniu FVIII)
	ObsITI Study 2010	Częściowo skuteczna ITI	Spełnienie 2 z powyższych kryteriów
		Nieskuteczna	Niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów
Skala Clinical Efficacy Rating (CER) - skala wykorzystana do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniu preparatu Immunate	Nemes 2008	Doskonała	Ustąpienie dolegliwości bólowych i ustanie krwawienia w ciągu ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji
		Dobra	Definitywne ustąpienie dolegliwości bólowych i/lub ustąpienie objawów krwawienia w ciągu 8 godzin od infuzji
		Dostateczna	Niewielkie ustąpienie dolegliwości bólowych i niewielkie ustanie krwawienia w ok. 8 godzin od pojedynczej infuzji
			Brak poprawy lub zaostrzenie objawów.
		Nieskuteczna	
Exploratory scale (ES) - skala wykorzystana do oceny skuteczności hemostatycznej w badaniu preparatu Immunate	Nemes 2008	Doskonała	9–7 pkt. (pod warunkiem braku podkategorii ocenionych na <2)
		Dobra	6–4 pkt. (pod warunkiem braku podkategorii ocenionych na <1)
		Dostateczna	3–1 pkt. (przy czym kategoria „liczba infuzji pomaganych do ustąpienia objawów powinna być oceniona ≥1 pkt.)
		Nieskuteczna	0 pkt.

Skala opracowana na potrzeby badania. Dotyczy trzech obszarów i ich podkategorii:

- 1) Ustąpienie dolegliwości bólowych w ciągu 8 godzin od pierwszej infuzji
 - 2) Poprawa dotycząca występowania krwawień w ciągu 8 godzin od pierwszej infuzji
 - 3) Liczba infuzji koniecznych do ustąpienia objawów
- Każdej kategorii przyporządkowana jest punktacja od 0 (brak poprawy lub pogorszenie objawów) do 3 (istotna poprawa/mniej lub oczekiwana ilość infuzji).

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
VAS (Skala wzrokowo-analogowa)	<p>Poziomy odcinek długości 100 mm, którego lewy koniec opisany jest jako „brak bólu”, a prawy, jako „ból najsilniejszy”. Chory zaznacza miejsce na skali, które jest adekwatne do natężenia odczuwanego bólu, następnie dokonuje się pomiaru odległości od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego i przedstawia wynik w milimetrach. Skala VAS jest znacznie bardziej czuła niż skala słowna, pozwala mierzyć ból o małym natężeniu lub kiedy chorzy nie odczuwają bólu, co jest istotne zwłaszcza podczas porównywania efektów analgetycznych różnych leków, bądź tego samego leku w różnych dawkach</p>
EQ-5D (Kwestionariusz EQ-5D)	<p>Składa się z dwóch części – oceny opisowej EQ-5D i skali wzrokowo-analogowej EQ VAS. Ocena opisowa EQ-5D składa się z pięciu „wymiarów”: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym), ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie. Każdy z wymiarów ma trzy poziomy: brak problemów, jakies problemy, duze problemy. Stan pacjenta opisywany jest pięciocyfrowym numerem (np. 11312). Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości prób klinicznych z randomizacją zastosowano skalę opracowaną przez Jadad.

Osiem spośród odnalezionych 64 prac to próby kliniczne z randomizacją (Abshire 2000- część I, Powell 2007, Spira 2006, Spira 2008, Di Paola 2007, Tarantino 2004 I faza, Saez 1999, Nemes 2008 faza I). Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez Wnioskodawcę były niskiej (1 pkt. w skali Jadad; Abshire 2000 – część I, Spira 2006) lub średniej (2-3 pkt. w skali Jadad; Powell 2007, Spira 2008, Di Paola 2007, Tarantino 2004 I faza, Saez 1999, Nemes 2008 faza I) jakości.

Większość odnalezionych doniesień zaprojektowano jako badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym opisy serii przypadków, dla których przyjęto skalę przeznaczoną do oceny serii przypadków – *Quality Assessment for Case Series* (dostępna na stronie internetowej NICE). Skala uwzględnia 9 kryteriów, w tym: czy badanie było wielośrodkowe, czy cel badania (hipoteza) był jasno określony, czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane, czy podano jasną definicję punktów końcowych, czy badanie było prospektywne, czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny, czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania, czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych, czy badanie miało grupę kontrolną.

W przypadku prób klinicznych bez randomizacji (opisy serii przypadków) oceny wahały się od 3 punktów (Potter) do 8 punktów (Collins 2010) na 9 możliwych. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych prac należą: brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby, krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji.

Wśród ograniczeń jakości badań włączonych do analizy autorzy dostarczonej analizy wymienili: brak badań RCT umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII; analiza głównie oparta na wynikach badań obserwacyjnych; w części badań dane raportowano w sposób niepełny (np. brak liczebności próby, brak pełnych danych o okresie obserwacji), co zwiększa ryzyko wystąpienia błędu raportowania; 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; 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, co utrudnia wnioskowanie o względnej skuteczności ocenianych interwencji; niektóre z odnalezionych prac dostępnych było wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych (Valentino 2011, PASS JAP, Luu 2008, Blazek 2009,), co uniemożliwiło przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności tych badań – dodatkowo dane prezentowane w tego rodzaju publikacjach są najczęściej ograniczone do pojedynczych wyników, co ogranicza zakres wnioskowania na temat efektywności klinicznej leków oraz zwiększa ryzyko związane z wybiórczym raportowaniem wyników poszczególnych badań; 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.

Ponadto wśród ograniczeń, nieuwzględnionych przez Wnioskodawcę należy wymienić dużą utratę pacjentów w dwóch badaniach: dla Kogenate Bayer (Rivard 2011, Rubinger 2008). Utrata pacjentów z badań wyniosła odpowiednio ok. 37% pacjentów w badaniu Rivard 2011 oraz ponad 40% pacjentów w Rubinger 2008.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy jakościowej dowodów. Wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

Według autorów przedstawionej analizy ograniczenie stanowi heterogeniczność populacji, zróżnicowanie pod względem interwencji oraz raportowanie wyników tych samych pacjentów w różnych publikacjach (częściowe pokrywanie się populacji).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania Recombinate i Kogenate (populacja dorosłych >18 r.ż.)

W prospektywnym badaniu z randomizacją z grupą kontrolną (Brackmann 1993), 7 dorosłych pacjentów stosowało profilaktykę preparatem Recombinate, a 5 dorosłych pacjentów profilaktykę preparatem Kogenate. W trakcie 2-letniego okresu obserwacji u pacjentów z grupy Recombinate stwierdzono 161 krwawień, natomiast w grupie Kogenate 169 epizodów. Pacjenci byli leczeni dodatkowymi infuzjami wyżej wymienionych preparatów. W dwuletnim okresie obserwacji wszyscy pacjenci (100%) niezależnie od rodzaju otrzymywanej interwencji doświadczyli co najmniej jednego epizodu krwotocznego – Tabela 27.

Tabela 27. Liczba krwawień oraz liczba pacjentów z krwawieniami stosujących profilaktykę długoterminową Recombinate i Kogenate

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik			
				N		Liczba zdarzeń* % pacjentów**	
				Recombinate	Kogenate	Recombinate	Kogenate
Krwawienia ogółem	Brackmann 1993	PTP	P. długoterminowa	7	5	161*	169*
Pacjenci z krwawieniami	Brackmann 1993	PTP		7	5	100%**	100%**

W 2-letnim okresie profilaktyki długoterminowej, u 7 pacjentów z grupy Recombinate zastosowano łącznie (na wszystkich pacjentów) 1,662 milionów jednostek [IU], natomiast u 5 pacjentów z grupy Kogenate 0,67 miliona jednostek [IU]. Zużyto łącznie 68 tysięcy IU Recombinate na zabezpieczenie 4 zabiegów (2 małe interwencje ortopedyczne, nakłucie otrzewnej i rektoskopia) u 4 pacjentów oraz 3 tysiące IU Kogenate u 1 pacjenta na zabezpieczenie pojedynczego zabiegu (ekstrakcja zęba). W trakcie 2-letniego okresu obserwacji w leczeniu doraźnym liczba zastosowanych jednostek Recombinate (572 000 IU) była mniejsza niż liczba jednostek wykorzystanych w trakcie terapii Kogenate (1 148 000 IU). W żadnym z punktów końcowych nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami – Tabela 28.

Tabela 28. Liczba jednostek zużytych w profilaktyce długoterminowej krwawień u pacjentów stosujących Recombinate i Kogenate

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik			
				N		IU ogółem	
				Recombinate	Kogenate	Recombinate	Kogenate
Liczba zużytych jednostek	Brackmann 1993	PTP	P. długoterminowa	7	5	1 662 000 IU	666 000 IU
	Brackmann 1993	PTP		4	1	68 000 IU	3 000 IU
	Brackmann 1993	PTP		7	5	572 000 IU	1 148 000 IU

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Recombinate

Profilaktyka długoterminowa (populacja dzieci i dorosłych)

Nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę skuteczności hemostatycznej oraz częstości krwawień w trakcie profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem preparatu Recombinate.

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym, które pod względem metodologicznym to opis serii przypadków (Yoshioka 2004) – nie odnotowano krwawień dostawowych.

W badaniu obserwacyjnym (White 1997) przedstawiono natomiast wyniki dotyczące liczby zastosowanych jednostek preparatu Recombinate. Okres obserwacji wynosił co najmniej 18 miesięcy (mediana 3,7 roku, zakres 1,0–5,7 roku) u 69 pacjentów zastosowano łącznie 24,74 miliona jednostek [IU] Recombinate.

Profilaktyka okołozabiegowa (populacja dzieci i dorosłych)

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (White 1997 oraz Negrier 2001). Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za dobre lub doskonałe wyniósł 100%. Łącznie w 2 badaniach opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 39 procedur interwencyjnych. We wszystkich przypadkach (39 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą.

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

Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (White 1997). U 13 pacjentów wykonano łącznie 24 procedury inwazyjne pod osłoną preparatu Rekombinate. U żadnego z nich nie wystąpiło krwawienie pozabiegowe, a hemostaza była utrzymana na prawidłowym poziomie.

W badaniu White 1997, obejmującym 13 pacjentów poddanych 24 procedurom, w ramach profilaktyki okołozabiegowej wykonano łącznie 252 infuzje Recombinate podczas 22 procedur inwazyjnych. Łącznie podczas tych 24 procedur inwazyjnych zastosowano 720 805 IU Recombinate.

Profilaktyka okołozabiegowa (populacja dzieci <18 r.ż.)

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Bray 1994). Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za doskonałe wyniósł 90%. Łącznie w badaniu opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 10 procedur interwencyjnych. W przypadku większości z nich (9 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą.

Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono również w badaniu Bray 1994. U siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 procedur inwazyjnych, wymagających zastosowania profilaktyki okołozabiegowej. W 1 przypadku wystąpiło krwawienie w okresie pozabiegowym pomimo stosowanej interwencji.

Leczenie doraźne (populacja dzieci i dorosłych)

Dane dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w leczeniu doraźnym odnaleziono w czterech badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (Fukutake 2005, White 1997, Yoshioka 2004, Zhang 2011). We wszystkich oceny dokonywali lekarze prowadzący, w jednym badaniu oceny dokonali również pacjenci. Odsetek interwencji, których skuteczność została oceniona przez badacza jako doskonała lub dobra, wahał się w granicach od 90,9% do 100%, natomiast odsetek interwencji z oceną wyłącznie doskonałą wyniósł od 27,2% do 80,26%. Wyniki badania White 1997 wskazują, że również w ocenie pacjentów większość (91,7%) interwencji cechowała się doskonałą lub dobrą skutecznością. Skuteczność zaledwie 252 spośród 3481 interwencji doraźnych (7,2%) oceniono jako dostateczną. Terapię 31 zdarzeń (<1%) uznano za nieskuteczną, natomiast w 3 przypadkach (<0,1%) wg chorych ich stan uległ pogorszeniu na skutek stosowanego leczenia.

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Wyniki dotyczące liczby krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Zhang 2011). Odnotowano łącznie 638 przypadków krwawień, z czego 70,51% dotyczyło krwawień dostawowych, 15,38% krwawień domięśniowych, 6,42% krwawień związanych z tkankami miękkimi oraz 7,69% krwawień trzewnych. Do zahamowania krwawienia konieczne były nie więcej niż 2 infuzje Rekombinate.

W badaniach włączonych do analizy raportowano liczbę infuzji (Zhang 2011) oraz liczbę jednostek Rekombinate (White 1997, Zhang 2011) zastosowanych w leczeniu doraźnym. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (Zhang 2011) zastosowano 875 infuzji z podaniem preparatu Rekombinate podczas 638 epizodów krwawienia, co w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiło 11,4 infuzji. W badaniu Zhang 2011 w ciągu 6 miesięcy na leczenie doraźne zużyto 871 750 IU preparatu Rekombinate. W badaniu White 1997 w ciągu 3,7 roku w ramach leczenia doraźnego 69 chorych wykorzystano łącznie 2,63 mln IU.

Leczenie doraźne (populacja dzieci <18 r.ż.)

Wyniki dotyczące liczby krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego przedstawiono w badaniu Bray 1994. W 2-letnim okresie obserwacji u 75 pacjentów odnotowano łącznie 810 epizodów, z czego do opanowania większości z nich (92%) wystarczyło podanie nie więcej niż 2 infuzji Rekombinate.

Raportowano także liczbę infuzji Rekombinate zastosowanych w leczeniu doraźnym. Przy dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 7,3 roku, u 75 pacjentów zastosowano 8444 infuzje preparatu Rekombinate podczas 3592 epizodów krwawienia, co daje 2,35 infuzji na leczenie jednego zdarzenia.

Szczegółowe wyniki dotyczące: liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami stosujących profilaktykę długoterminową, okołozabiegową oraz leczenie doraźne Rekombinate; oceny skuteczności hemostatycznej Rekombinate oraz liczby infuzji i liczby jednostek zużytych w profilaktyce długoterminowej, okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów stosujących Rekombinate przedstawiono w Tabelach 29–31. **Wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji dzieci poniżej 18 r.ż. pogrubiono (bold). W pozostałych przypadkach wyniki z badań przedstawiono zarówno dla populacji dzieci, jak i dorosłych.**

Tabela 29. Liczba krwawień oraz liczba pacjentów z krwawieniami stosujących profilaktykę długoterminową, okołozabiegową oraz leczenie doraźne Rekombinate

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik				
				N	1. Liczba zdarzeń/ liczba krwawień ogółem (%) [*]	2. Liczba zabiegów z utratą krwi / Liczba zabiegów ogółem (%) ^{**}	3. Liczba krwawień okołozabiegowych / Liczba zabiegów ogółem (%) ^{***}	4. Liczba zdarzeń (% zdarzeń) [∧]
Krwawienia	dostawowe	PUP	P. długoterminowa	2	0 [*]			
	pozabiegowe	Yoshioka 2004	PUP	P. okołozabiegowa	7	1/10 (10%)^{***}		
		Bray 1994	PUP	P. okołozabiegowa	13	0/24 (0%) ^{***}		
		White 1997	PTP	P. okołozabiegowa	75	3592 (100%)[∧]		
		Bray 1994	PUP		76	638/638 (100%) [∧]		
	ogółem	Zhang 2011	PTP	75	745/810 (92%)[∧]			
	wymagające 1–2 infuzji	Bray 1994	PUP			638/638 (100%) [*]		
						450/638 (70,51%) [*]		
						98/638 (15,38%) [*]		
						41/638 (6,42%) [*]		
z uwzględnieniem lokalizacji	Zhang 2011	PTP	Leczenie doraźne		49/639 (7,69%) [*]			
				do stawów				
				do mięśni				
				do tkanek miękkich				
					do jam ciała			

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik	
				N	1. Liczba zdarzeń/ liczba krwawień ogółem (%) [*] 2. Liczba zabiegów z utratą krwi / Liczba zabiegów ogółem (%) ^{**} 3. Liczba krwawień okołozabiegowych / Liczba zabiegów ogółem (%) ^{***} 4. Liczba zdarzeń (% zdarzeń) [^]
Utrata krwi podczas zabiegu	White 1997	PTP	P. okołozabiegowa	13	24/24 (100%) ^{**}
ABL≤EBL					

Tabela 30. Ocena skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu doraźnym

Skuteczność hemostatyczna	Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik		
					N	Liczba zdarzeń z odpowiedzią hemostatyczną / liczba zdarzeń ogółem (%)	
Skuteczność hemostatyczna	Odpowiedź hemostatyczna okołozabiegowa	Bray 1994	PUP	P. okołozabiegowa	7	9/10 (90%)	
		White 1997	PTP		13	24/24 (100%)	
		Negrier 2001	bd		bd	15/15 (100%)	
	Odpowiedź hemostatyczna w ocenie badacza	doskonała	Fukutake 2005	PTP	Leczenie doraźne	129	1769/4171 (42,41%)
			White 1997	PTP		69	1878/5052 (27,20%)
			Yoshioka 2004	PUP		22	226/378 (59,80%)
			Zhang 2011	PTP		76	61/76 (80,26%)
			Fukutake 2005	PTP		129	2031/4171 (48,70%)
			White 1997	PTP		69	2717/5052 (53,80%)
	doskonała/dobra	doskonała/dobra	Yoshioka 2004	PUP	Leczenie doraźne	22	138/378 (36,51%)
			Zhang 2011	PTP		76	15/76 (19,74%)
			Fukutake 2005	PTP		129	3800/4171 (91,10%)
			White 1997	PTP		69	4595/5052 (90,90%)
			Yoshioka 2004	PUP		22	364/378 (96,30%)
	doskonała	doskonała	Zhang 2011	PTP	Leczenie doraźne	76	76/76 (100%)
			White 1997	PTP		69	1261/3481 (36,2%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik	
				N	Liczba zdarzeń z odpowiedzialną hemostatyczną / liczba zdarzeń ogółem (%)
hemostatyczna w ocenie pacjenta	dobra				1934/3481 (55,5%)
	doskonała/dobra				3195/3481 (91,7%)
	dostateczna				252/3481 (7,2%)
	nieskuteczny				31/3481 (0,89%)
	pogorszenie stanu				3/3481 (0,09%)

Tabela 31. Liczba infuzji oraz liczba jednostek zużytych w profilaktyce długoterminowej, okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów stosujących Recombinate

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik		
				N	1. Liczba IU*	2. Liczba infuzji / Liczba procedur** 3. Liczba infuzji / Liczba krwawień ogółem***
liczba zużytych jednostek	White 1997	PTP	P. długoterminowa	69	24 740 000 IU*	
	White 1997	PTP	P. okołozabiegowa	13	720 805/ IU*	
	White 1997	PTP	Leczenie doraźne	69	2 629 200 IU*	
	Zhang 2011			76	871 750 IU*	
	liczba infuzji	White 1997	PTP	P. okołozabiegowa	13	252/22**
Bray 1994		PUP	Leczenie doraźne	75	8444/3592***	
Zhang 2011		PTP		76	875/638***	

Indukcja tolerancji immunologicznej (populacja dzieci i dorosłych)

W jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI. Odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicy do 70% (Rocino 2006).

Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w jednym badaniu. W pracy Rocino 2006 mediana czasu trwania ITI wyniosła 6 miesięcy, zakres mieścił się w przedziale od 2 do 39 miesięcy.

Liczbę skutecznych ITI oceniano w 1 badaniu. Mediana czasu trwania interwencji wyniosła 6 miesięcy (zakres 2-39 miesięcy), większość chorych (84%) osiągnęła pełną tolerancję immunologiczną na skutek stosowanej ITI, u 1 pacjenta osiągnięto jedynie częściową tolerancję, natomiast u jednego chorego ITI zakończyła się niepowodzeniem. W dwóch przypadkach niepowodzenia ITI (brak tolerancji, niepełna tolerancja) badanie genetyczne ujawniło poważne mutacje w genie dla czynnika VIII, predysponujące do wytwarzania inhibitora w wysokim mianie.

Indukcja tolerancji immunologicznej (populacja dzieci <18 r.ż.)

Poziom inhibitora po zakończeniu ITI oceniano w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. W badaniu Rothschild 1998 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI. Wyniki badania wskazują, że u 3 z 8 pacjentów osiągnięto tolerancję immunologiczną, a tym samym poziom inhibitora obniżył się do wartości docelowych (<0,6 BU/ml).

W dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI. W jednym badaniu u żadnego pacjenta maksymalny poziom inhibitora nie przekroczył 10 BU/ml (Rocino 2001), natomiast w drugim odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicach od 60% do 70% (Rothschild 1998).

Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w badaniu Rocino 2001. Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 6 miesięcy (2-8 miesięcy).

Liczbę skutecznych ITI oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Rocino 2001, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 8 miesięcy (zakres 2-24 miesięcy), u wszystkich pacjentów ITI zakończyła się sukcesem. W badaniu Rothschild 1998 spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli indukcję tolerancji immunologicznej, dwóch osiągnęło pełną tolerancję, a 1 częściową tolerancję, podczas gdy pozostali nadal otrzymywali Recombinate w ramach ITI. Podsumowując, spośród ogólnej liczby 15 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach, pełną tolerancję za pomocą preparatu Recombinate uzyskano u 14 pacjentów, natomiast częściową u 1 pacjenta.

Szczegółowe wyniki dotyczące: poziomu inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalnego poziomu inhibitora w trakcie ITI, mediany czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej oraz liczby skutecznych ITI u pacjentów stosujących Recombinate przedstawiono w Tabeli 32. **Wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji dzieci poniżej >18 r.ż. pogrubiono (bold). W pozostałych przypadkach wyniki z badań przedstawiono zarówno dla populacji dzieci i dorosłych.**

Tabela 32. Poziom inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI, mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej oraz liczba skutecznych ITI u pacjentów stosujących Recombinate

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik	
				N	1. Liczba pacjentów z inhibitorem (%) 2. Mediana (zakres) czasu trwania ITI [miesiące]**
Końcowy poziom inhibitora	Rothschild 1998	PUP	Indukcja tolerancji immunologicznej	8	3 (37,50%)*
Maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI	Rocino 2001	PTP		5	5 (100%)*
	Rocino 2006	PTP		13	9 (69,23%)*
	Rothschild 1998	PUP		8	5 (62,50%)*
	Rocino 2001	PTP		5	0 (0,00%)*
	Rocino 2006	PTP		13	4 (30,77%)*
	Rothschild 1998	PUP		8	3 (37,50%)*
Czas trwania ITI do osiągnięcia tolerancji	Rocino 2001	PTP		5	6 (2-8)**
	Rocino 2006	PTP		11	6 (2-39)**
Liczba skutecznych ITI	Rocino 2001	PTP		5	5 (100%)*
	Rocino 2006	PTP		13	11 (84,62%)*
	Rothschild 1998	PUP		3	2 (66,67%)*
	Rocino 2001	PTP		5	0 (0,0%)*
	Rocino 2006	PTP	13	1 (7,69%)*	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik	
				N	1. Liczba pacjentów z inhibitorem (%) 2. Mediana (zakres) czasu trwania ITI [miesiące]**
zakończony niepowodzeniem	Rothschild 1998	PUP		3	1 (33,3%)*
	Rocino 2001	PTP		5	0 (0,0%)*
	Rocino 2006	PTP		13	1 (7,69%)*
	Rothschild 1998	PUP		3	0 (0,0%)*

Ze względu na brak porównań *head to head* Recombinate z Kogenate Bayer, Advate, Octanate i Immunate – wyniki skuteczności klinicznej dla komparatorów przedstawiono poniżej w formie najważniejszych wniosków.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Kogenate Bayer (populacja dzieci i dorosłych)

Profilaktyka długoterminowa

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

Wyniki dotyczące częstości krwawień raportowano w sześciu próbach klinicznych bez randomizacji, bez grupy kontrolnej (Abshire 2000, Collins 2010, Musso 2008, POTTER, Young 2009 oraz Delumeau 2008). W trakcie długoterminowej profilaktyki z zastosowaniem Kogenate Bayer mediana/średnia częstości krwawień ogółem wynosiła od 0,8 do 4,8 epizodu pacjenta/rok. W badaniu Abshire 2000 raportowano tygodniową częstość krwawień, która wynosiła średnio 0,16 epizodu. Analiza uwzględniająca etiologię zdarzeń wykazała, że roczna częstość krwawień dostawowych wahała się od 1,7 do 3,1 epizodu na pacjenta, krwawień spontanicznych 2,2 epizodu na pacjenta, natomiast krwawień związanych z urazami 2,6 epizodu na pacjenta. W badaniu Collins 2010 mediana krwawień ogółem oraz z uwzględnieniem ich etiologii czy lokalizacji wynosiła 0 (0–3) dla całego 7-miesięcznego okresu obserwacji. W badaniu Delmeau 2008 raportowano natomiast krwawienia określone jako inne, których roczna częstość wynosiła 1,9 (4,3) epizodu/pacjenta.

Dane dotyczące liczby krwawień ogółem oraz z podziałem na etiologię i lokalizację raportowano w 3 próbach klinicznych bez randomizacji, bez grupy kontrolnej (Collins 2010, Musso 2008, Stage II). W badaniu Stage II w ciągu 4 tygodni u 5 pacjentów odnotowano 4 epizody krwawień. W pracy Collins 2010 w 7-miesięcznym okresie obserwacji na 19 leczonych raportowano 40 epizodów krwotocznych, z kolei w badaniu Musso 2008 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 23,5 miesiąca wśród 68 chorych stwierdzono 656 krwawień. Dodatkowo w badaniu Musso 2008 raportowano liczbę krwawień z podziałem na etiologię, a w dwóch innych (Collins 2010, Stage II) przedstawiono dane z zakresu liczby krwawień z uwagi na ich lokalizację. Spośród wszystkich raportowanych epizodów krwawienia spontaniczne stanowiły 45%, natomiast pozostałe epizody były związane z urazem. Krwawienia dostawowe stanowiły ok. 70% wszystkich epizodów krwotocznych obserwowanych w trakcie profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem Kogenate Bayer.

Wyniki dotyczące liczby pacjentów z krwawieniami w trakcie profilaktyki długoterminowej przedstawiono w dwóch badaniach, bez randomizacji bez grupy kontrolnej (Stage II, Musso 2008). Wyniki badania Stage II wskazują, że w ciągu 4 tygodni stosowania profilaktyki za pomocą Kogenate Bayer u 2 z 5 pacjentów wystąpiły krwawienia. W badaniu Musso 2008, w okresie wynoszącym średnio 23,5 miesiąca, na 70 leczonych pacjentów, wystąpienie epizodu krwotoczego raportowano u 64 z nich (91,4%).

Dane dotyczące wielkości dawki preparatu Kogenate Bayer przedstawiono w siedmiu próbach klinicznych bez randomizacji, bez grupy kontrolnej (Abshire 2000, Collins 2010, Musso 2008, Young 2009, Kreuz 2005, Delumeau 2006 oraz Stage I i II). Średnia dawka preparatu Kogenate Bayer przypadająca na 1 infuzję w profilaktyce wynosiła od 23,3 IU/kg do 47,3 IU/kg, natomiast dawka tygodniowa raportowana w badaniu Collins 2010 w trakcie regularnej profilaktyki wynosiła średnio 87,3 IU/kg preparatu. Łączna liczba infuzji preparatu w trakcie 4-tygodniowej profilaktyki wynosiła 66, w dłuższych okresach wahała się w granicach od 1 650 do 21 340 infuzji i była związana z liczebnością próby oraz okresem stosowania profilaktyki. W badaniu Musso 2008 średnie zużycie preparatu wynosiło 4 400 IU w przeliczeniu na kg m.c, natomiast w innym badaniu (Delumeau 2008) średnie zużycie na pacjenta oszacowano na 2 898 IU/kg. Z kolei w badaniu Collins 2010 podano, że w 7-miesięcznym okresie obserwacji łączna dawka na pacjenta wynosiła średnio 211 933 IU. W badaniu Musso 2008 przedstawiono informacje na temat liczby infuzji ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyny podania. Spośród ogólnej liczby 21 340 infuzji, zdecydowana większość dotyczyła zastosowania profilaktycznego (19 732 infuzje). Pozostałe przypadki podania preparatu Kogenate obejmowały leczenie doraźne krwawień spontanicznych i pourazowych oraz profilaktykę okołozabiegową.

Profilaktyka okołozabiegowa

Wyniki dotyczące oceny skuteczności preparatu Kogenate Bayer u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym przedstawiono w pięciu badaniach klinicznych bez randomizacji (Giangrande 2002, Martinowitz 2009, Miesbach 2010, Musso 2008, Scharrer 2002). We wszystkich pracach skuteczność profilaktyki okołozabiegowej oceniono jako dobrą lub doskonałą podczas 95-100% zabiegów. W pracy Martinowitz 2009 w okresie okołoperacyjnym doskonałą ocenę przyznano w 13 przypadkach (89%), natomiast dobrą w pozostałych 2 przypadkach (11%). W okresie pooperacyjnym doskonałą ocenę uzyskali wszyscy chorzy.

Dane z zakresu utraty krwi w trakcie zabiegu pochodzą z sześciu obserwacyjnych badań klinicznych. Zaobserwowano znaczne różnice pomiędzy badaniami odnośnie średniej utraty krwi. Najwyższą średnią utratę krwi w czasie zabiegów obserwowano w badaniu Takedani 2010 (1120,4 ml), natomiast najniższą w badaniu Martinowitz 2009 (88 ml). Z kolei w badaniu Abshire 2000 utrata krwi wahała się od 0 do 250 ml. W trzech innych (Giangrande 2002, Kreuz 2005, Scharrer 2002) podano jedynie informację, iż utrata krwi była minimalna.

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

Dane dotyczące dawkowania preparatu Kogenate Bayer w ramach profilaktyki okołozabiegowej pochodzą z 10 badań klinicznych. Na podstawie wyników 3 badań (Abshire 2000, Mulcahy 2005, Scharrer 2002) ustalono, że średnia/mediana dawki dobowej preparatu wahała się od 72 do 93 IU/kg/dobę, natomiast średnia dawka na zabieg, którą podano tylko w jednym badaniu (Martinowitz 2009), wynosiła 426 IU/kg. W badaniu Kreuz 2005 zużycie Kogenate Bayer wynosiło od 75 do 1682 IU/kg/zabieg, natomiast w badaniu Scharrer 2002 od 2 776 do 2 271 IU/zabieg. Z kolei w badaniu Martinowitz 2009 średnie zużycie przypadające na jeden zabieg wynosiło 25 808 IU.

Leczenie doraźne

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Kogenate Bayer przedstawiono w 5 badaniach, przy czym tylko w dwóch opisano skale wykorzystane do oceny (Shi 2007, Stage III). W badaniach Shi 2007 oraz Stage III ocena dokonywana była przez lekarza, w pozostałych nie podano informacji na ten temat. W badaniu Shi 2007 uwzględniono liczbę infuzji niezbędną do ustąpienia krwawienia, bólu, ogólnych objawów związanych z krwawieniem przy uwzględnieniu wzrostu poziomu FVIII mierzonego po 10 min i po 60 min od infuzji. Z kolei w badaniu Stage III skuteczność hemostatyczną oceniano w oparciu o liczbę dni konieczną do osiągnięcia hemostazy. Wyniki 4 badań (Giangrande 2002, Kreuz 2005, Musso 2008, Yoshioka 2001) wskazują, że preparat Kogenate Bayer w ramach leczenia doraźnego pozwalał uzyskać ocenę doskonałą lub dobrą u zdecydowanej większości pacjentów (od 88% do 98%). Łącznie w 4 badaniach leczeniu poddano 2337 epizodów krwawień, spośród których skuteczność hemostatyczną doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 2168 zdarzeń, co stanowi niespełna 93%. Dane na temat braku skuteczności raportowano tylko w badaniu Stage III, w którym zaledwie 2 (0,26%) spośród 764 interwencji oceniono jako nieskuteczne.

Dane dotyczące częstości krwawień raportowano w 4 badaniach klinicznych (Abshire 2000, Collins 2010, POTTER, Young 2009). W największym liczebnie badaniu (Young 2009, N=61) roczna częstość krwawień wyniosła średnio 11,1 epizodu na pacjenta, natomiast w badaniu POTTER medianę częstości krwawień oszacowano na ponad 17 epizodów/rok. Z kolei w badaniu Collins 2010 mediana częstości krwawień w okresie 6 miesięcy wyniosła 20,5 epizodu na pacjenta. W jednym badaniu dostępne były dane dotyczące częstości krwawień z uwzględnieniem ich etiologii (Collins 2010), które wskazują, że w 6-miesięcznym

okresie obserwacji mediana liczby krwawień spontanicznych była znacznie wyższa niż krwawień pourazowych (13,5 vs 2,3). Analizę uwzględniającą lokalizację krwawień przeprowadzono na podstawie dwóch badań (Collins 2010, POTTER). W badaniu Collins 2010 mediana liczby krwawień dostawowych odnotowanych w ciągu 6 miesięcy wynosiła 15, natomiast w badaniu POTTER mediana rocznej liczby krwawień dostawowych wynosiła 17,5 w grupie wiekowej od 12. do 25. roku życia oraz 10,7 w starszej grupie wiekowej, tj. 26–55 lat.

Wyniki dotyczące liczby krwawień przedstawiono w czterech badaniach bez randomizacji (Kreuz 2005, Musso 2008, Shi 2007, Young 2009). W pracy Kreuz 2005, obejmującej populację 61 dzieci, w okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,2 roku odnotowano 1178 epizodów krwawień. W badaniu Musso 2008, przeprowadzonym na próbie 210 pacjentów (bez ograniczeń wiekowych), w zbliżonym okresie obserwacji (23,5 miesiąca) odnotowano 4238 epizodów. W badaniu Young 2009 w ciągu 12 miesięcy u 70 pacjentów odnotowano 816 epizodów krwawień, natomiast w pracy Shi 2007 u 49 chorych odnotowano 60 ciężkich epizodów krwawień, ale nie podano długości okresu obserwacji. Dodatkowo w 3 badaniach (Musso 2008, Shi 2007, Young 2009) raportowano liczbę krwawień z podziałem na etiologię oraz lokalizację krwawienia, natomiast w jednym (Kreuz 2005) z uwzględnieniem stopnia ciężkości krwawienia. Spośród wszystkich raportowanych epizodów krwotocznych, odsetek krwawień spontanicznych wynosił 58–92%, pourazowych natomiast 8%–42%. Krwawienia dostawowe stanowiły ok 62%–70% wszystkich epizodów krwotocznych. Zdecydowana większość krwawień miała charakter łagodny (42%) bądź umiarkowany (47%), natomiast zdecydowanie rzadziej występowały krwawienia poważne (8%) i zagrażające życiu (3%).

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

Dane dotyczące wielkości dawki preparatu Kogenate Bayer podawanego w leczeniu doraźnym raportowano w jedenastu badaniach klinicznych. Na podstawie wyników dwóch badań (Shi 2007, Abshire 2000) stwierdzono, że średnia dawka przypadająca na infuzję mieściła się w przedziale od 22,7 do 27,5 IU/kg. W badaniu Kreuz 2005 średnia dawka preparatu na krwawienie wynosiła 51,9 IU/kg. Wyniki badania Musso 2008 wskazują, że średnia dawka preparatu była niezależna od etiologii krwawienia i wynosiła 33,3 IU/kg w przypadku epizodów spontanicznych oraz 33,9 IU/kg dla krwawień pourazowych. W badaniu Mulcahy 2005 średnia dobowa dawka preparatu podawana w trakcie leczenia doraźnego wynosiła 74,6 U/kg i była wyższa niż średnia tygodniowa dawka w badaniu Collins 2010, która wynosiła 31,3 IU/kg. Dane odnośnie liczby infuzji preparatu ogółem raportowano w pięciu badaniach. Zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami, które wynikają z liczby przeprowadzonych zabiegów oraz okresu obserwacji. Łączne zużycie preparatu Kogenate Bayer raportowano w trzech badaniach (Collins 2010, Mulcahy 2005, Shi 2007), przy czym uzyskane wyniki prezentowane są w różny sposób, co utrudnia ich wspólną analizę i interpretację. W badaniu Delumeau 2008 średnie zużycie Kogenate Bayer przypadające na 1 krwawienie dostawowe wynosiło 551 IU/kg i było prawie 2-krotnie większe niż zużycie preparatu na leczenie krwawienia pozastawowego, które wymagało podania 252 IU/kg.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI opisano w dwóch badaniach: Giangrande 2002 (prospektywne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej) i Musso 2008 (postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej). W badaniu Giangrande 2002 ITI wykonano u jednego pacjenta poziom inhibitora po zakończeniu leczenia ITI był niższy niż <0,6 BU. W badaniu Musso 2008 natomiast ITI zastosowano u 3 pacjentów, a zakres poziomu inhibitora po zakończeniu terapii wahał się od 0 do 250 BU.

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

Dane dotyczące czasu trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w jednym retrospektywnym badaniu klinicznym. W badaniu Rivard 2011 mediana czasu do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 1,4 roku wśród 22 pacjentów, u których procedura ITI zakończyła się sukcesem.

Dane z zakresu liczby skutecznych ITI raportowano w 3 badaniach (Giangrande 2002, Musso 2008, Rivard 2011). W badaniu Rivard 2011, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 1,8 roku (0,1–4,5) u 69% pacjentów ITI zakończyła się sukcesem, przy czym skuteczne ITI obserwowano u 93% pacjentów z wyjściowym poziomem inhibitora mieszczącym się w przedziale od 5 do 10 BU oraz u 25% spośród pacjentów z wyjściowym poziomem inhibitora >100 BU. W pozostałych dwóch badaniach ITI wykonano w sumie u 4 pacjentów, u połowy z nich uzyskując tolerancję.

Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia opisywano w jednej próbie klinicznej bez grupy kontrolnej (Collins 2010). W badaniu przeprowadzono porównanie profilaktyki wtórnej z leczeniem doraźnym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ogólnej ocenie jakości życia, jak również w odniesieniu do poszczególnych komponentów tej oceny pomiędzy analizowanymi strategiami terapeutycznymi.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Advate (populacja dzieci i dorosłych)

Profilaktyka długoterminowa

Wyniki dotyczące oceny skuteczności hemostatycznej preparatu Advate przedstawiono w dwóch rejestracyjnych 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.

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 Uijl 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. 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.

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 z randomizacją 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.

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.

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. 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 ($p = 0,47$).

Profilaktyka okołozabiegowa

Wyniki dotyczące oceny skuteczności preparatu Advate u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub dentyścym 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 okołoperacyjnej 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).

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 dentyścych tylko w jednym przypadku utracono więcej krwi niż przewidywano, natomiast w żadnym przypadku nie było konieczności zastosowania dodatkowych infuzji preparatów krwiopochodnych.

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 okołoperacyjnym, obejmującym 14 dni od zabiegu.

Dane dotyczące dawkowania preparatu Advate w ramach profilaktyki okołozabiegowej pochodzą z czterech badań obserwacyjnych (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).

Leczenie doraźne

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.

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 obarczone 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 częstości 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.

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.

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.

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).

Indukcja tolerancji immunologicznej

W badaniu obserwacyjnym stanowiącym pod względem metodologicznym opis serii przypadków (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. W badaniu Valentino 2008 u 42% pacjentów maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI nie przekraczał 10 BU/ml.

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.

Dane z zakresu liczby skutecznych ITI raportowano w czterech badaniach obserwacyjnych (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.

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. Stwierdzono, że dla porównania jakości życia pacjentów leczonych Advate względem populacji ogólnej (populacja pacjentów zdrowych), ogólne postrzeganie zdrowia fizycznego było istotnie statystycznie gorsze wśród pacjentów z hemofilią. Ocena ogólnej kondycji psychicznej była gorsza w tej populacji chorych, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Poszczególne składowe kwestionariusza oceny jakości życia nie różniły się znamienne pomiędzy grupami za wyjątkiem domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról związanych z emocjami, które było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z hemofilią. 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 ($p = 0,0002$).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Octanate (populacja dzieci i dorosłych)

Profilaktyka długoterminowa

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.

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano danych odnośnie rocznej częstości krwawień, liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami w okresie profilaktyki długoterminowej.

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.

Profilaktyka okołozabiegowa

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. 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. 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.

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.

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.

Leczenie doraźne

Wyniki dotyczące odpowiedzi hemostatycznej na leczenie doraźne 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%.

W badaniach dotyczących preparatu Octanate (Emoclot) nie raportowano rocznej częstości krwawień, liczby krwawień oraz danych odnośnie liczby pacjentów z krwawieniami.

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. W odnalezionych badaniach nie raportowano liczby infuzji oraz liczby jednostek preparatu Octanate w leczeniu doraźnym.

Indukcja tolerancji immunologicznej

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

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.

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

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. 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 wyniósł również odsetek nieskutecznych ITI. W pracy Svirin 2008 skuteczną ITI stwierdzono u 5 z 6 osób, co stanowi 83% pacjentów. W pracy Gringeri 2006 podano, że ITI została przeprowadzona z powodzeniem u jednego pacjenta z inhibitorem o wysokim mianie.

Jakość życia

Dane z zakresu jakości życia przedstawiono w jednym prospektywnym badaniu obserwacyjnym (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 oceniana za pomocą skali VAS była oceniana lepiej u pacjentów poddanych ITI z zastosowaniem Octanate w stosunku do pacjentów bez ITI. W grupie stosujących ITI pacjenci byli bardziej aktywni fizycznie, mieli mniej krwotoków i mniejszą liczbę dni hospitalizacji. Niemniej jednak brak wyników przed podaniem Octanate (wyjściowo) jest istotnym ograniczeniem wyników.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Immunate (populacja dzieci i dorosłych)

Profilaktyka długoterminowa

Nie oceniano skuteczności hemostatycznej profilaktyki długoterminowej.

W badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (Nemes 2008) mediana liczby krwawień wahała się od 0 do 10 w ciągu miesiąca. Ponadto w badaniu Nemes 2008 odnotowano łącznie 71 epizodów krwawień, które wystąpiły u 22 pacjentów. 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 nieznanym etiologii pojawiły się po 49-63 godz. od infuzji.

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 nieznanym etiologii u 8 pacjentów.

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

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 informacji o wielkości zastosowanej dawki. Substytucja w czasie zabiegu nie była konieczna.

Leczenie doraźne

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.

W badaniu 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 ukrwieniu kończyn dolnych. 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%). 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.

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

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.

Indukcja tolerancji immunologicznej

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

Jakość życia

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

Wyniki analizy klinicznej dla porównania profilaktyki z leczeniem doraźnym (populacja dzieci <18 r.ż.)

Poniżej przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją (ESPRIT, Manco Jonson 2007) ukierunkowanych na ocenę porównawczą profilaktyki i leczenia doraźnego. W badaniu ESPRIT przez pierwszy okres badania stosowano Rekombinate, natomiast później Advate. W badaniu Manco-Jonson 2007 stosowano Kogenate Bayer i Kogenate, przy czym decyzja o rodzaju otrzymywanego preparatu jest niejasna. W żadnej z prac dane nie zostały zaprezentowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności poszczególnych preparatów.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Advate/Recombinate

Badanie ESPRIT zaprojektowane zostało jako wielośrodkowa próba kliniczna z randomizacją 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 zaślepienia.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie regularnej terapii substytucyjnej zamiast leczenia doraźnego przyczynia się do uzyskania znamiennej statystycznie korzyści zdrowotnych odnośnie (Tabela 33):

- 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, zaszła konieczność założenia stałego dostępu żylnego. Sześciu spośród tych pacjentów raportowało infekcje w miejscu insercji pompy.

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 33. Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Recombinate/Advate – badanie ESPRIT

Punkt końcowy (miara efektu)	Profilaktyka	Leczenie doraźne	Wyniki P vs LD	p
Średnia roczna częstość krwawień dostawowych <1 (% pacjentów)	11/21 (52%)	4/19 (21%)	RR = 2,49 (95% CI: 0,95; 6,51)	NS
Obecność artropatii hemofilowej (% pacjentów)	6/21 (29%)	14/19 (74%)	RR = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,80) NNT = 3 (95% CI: 2; 6)	< 0,05
Ocena zmian radiologicznych wg Petterssona: mediana (zakres)	5 (3-14)	8 (2-12)	ND	< 0,05
Średnia liczba krwawień ogółem/pacjenta	37,9	82,4	MD = -44,50 (95% CI: -78,36; -10,64)	< 0,01
Średnia liczba krwawień dostawowych/pacjenta	14,7	40	MD = -25,30 (95% CI: -44,55; -6,05)	< 0,01
Średnia dawka [IU/kg/infuzję]	31,7	31,7	ND	NS
Liczba jednostek ogółem	13 477 251	5 749 085	ND	< 0,01
Konieczność założenia dostępu żylnego (% pacjentów)	10/21 (47,6%)	0/19 (0%)	RR = 19,09 (95% CI: 1,19; 305,17) NNH = 3 (95% CI: 2; 4)	IS
Obecność inhibitora	3/21 (14,3%)	2/19 (10,5%)	RR = 1,36 (95% CI: 0,25; 7,27)	NS
Utrata z badania ogółem	9/23 (39%)	9/22 (41%)	RR = 0,96 (95% CI: 0,47; 1,96)	NS

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla Kogenate Bayer/Kogenate

Badanie Manco-Jonson 2007 zaprojektowane zostało w charakterze wielośrodkowej, prospektywnej, próby klinicznej z randomizacją w układzie grup równoległych. Ze względu na charakter ocenianych interwencji w badaniu nie zastosowano zaślepienia próby.

Analiza wyników badania *Manco-Jonson 2007* wykazała, że profilaktyka krwawień w porównaniu z leczeniem doraźnym 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,
- liczby krwawień ogółem w przeliczeniu na pacjenta/rok.

Ze stosowaniem profilaktyki wiązało się i.s. większe zużycie stosowanych preparatów. Nie obserwowano znamienych 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 34. Wyniki porównania profilaktyki i leczenia doraźnego z zastosowaniem Kogenate Bayer/Kogenate – badanie Manco-Jonson 2007

Punkt końcowy (miara efektu)	Profilaktyka	Leczenie doraźne	Wyniki P vs LD	p
Brak zmian w strukturze stawów w badaniu MRI (% pacjentów)	25/27 (93%)	16/29 (55%)	RB = 1,68 (95% CI: 1,19; 2,37) NNT = 3 (95% CI: 2; 6)	0,002
Brak zmian w strukturze stawów w badaniu RTG (% pacjentów)	27/28 (96%)	22/27 (81%)	RB = 1,18 (95% CI: 0,98; 1,44)	0,10
Średnia liczba krwawień dostawowych/pacjenta	0,63 (1,35)	4,89 (3,57)	MD = -4,26 (95% CI: -5,56; -2,96)	<0,001
Średnia liczba krwawień ogółem/pacjenta	3,27 (6,24)	17,69 (9,25)	MD = -14,42 (95% CI: -18,25; -10,59)	<0,001
Liczba infuzji (średnia)	653 (246)	187 (100)	MD = 466,00 (95% CI: 374,19; 557,81)	<0,001
Liczba jednostek ogółem (IU)	352793 (150,454)	113237 (65,494)	MD = 23956 (95% CI: 18224; 29627)	<0,001
Konieczność założenia dostępu żylnego (% pacjentów)	29/32 (91%)	25/33 (76%)	RR = 1,20 (95% CI: 0,96; 1,49)	0,19
Obecność inhibitora (% pacjentów)	2/32 (6%)	0/33 (0%)	RR = 5,15 (95% CI: 0,26; 103,30)	0,24
Ciężkie krwawienia zagrażające życiu (% pacjentów)	0/32 (0%)	3/33 (9%)	RR = 0,15 (95% CI: 0,01; 2,74)	0,24
Średnia liczba hospitalizacji/pacjenta	1,70 (8,03)	0,47 (0,85)	MD = 1,23 (95% CI: -1,57; 4,03)	0,90
Utrata z badania ogółem	5/32 (16%)	11/33 (33%)	RR = 0,47 (95% CI: 0,18; 1,20)	bd

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Recombinate

Możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Recombinate:

Często:

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

Niezbyt często:

- reakcje alergiczne wynikające z nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyniowy, hipotensja, ostre zaburzenia oddechowe),

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

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

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

Tabela 35. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Recombinate

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

Wśród działań niepożądanych potencjalnie związanych z przyjmowaniem Recombinate zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych odnotowano: ból głowy, lekkie zaczerwienie w połączeniu z nudnościami, infekcja rany pooperacyjnej, infekcje w miejscu wkłucia, kichanie, krwawienie z nosa, krwiak w miejscu wkłucia, nieżyt nosa, powiększenie węzłów karkowych, nudności, pokrzywka, przetrwałe graniczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podobojczykowych, wysypka rumieniowa, wytworzenie przeciwciał igm, wytworzenie przeciwciał przeciwko surowiczej albuminie wołowej, zawroty głowy, zmęczenie, ból w kolanie po podaniu leku.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Kogenate Bayer

Możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Kogenate Bayer:

Często:

- tworzenie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u wcześniejnieleczonych pacjentów i pacjentów leczonych w minimalnym zakresie w badaniach klinicznych),
- reakcja w miejscu infuzji,
- reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka).

Niezbyt często:

- tworzenie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u wcześniej leczonych pacjentów w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu).

Rzadko:

- reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia),
- ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym jedna reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy),

Bardzo rzadko /częstość nieznana

- Zaburzenia smaku.

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

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

Tabela 36. Podsumowanie wyników dotyczące bezpieczeństwa Kogenate Bayer

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

Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Kogenate Bayer to: wzrost poziomu cd4/cd8, wzrost poziomu antygenu cd4, wzrost poziomu trójglicerydów, spadek poziomu antygenu cd8, alergja (nie ciężka), artroplastyka kolana, biegunka, ból gardła i krtani, ból głowy, ból w klatce piersiowej, cewnikowanie żył, infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych, dolegliwości oddechowe, dolegliwości żołądkowe, zapalenie błony śluzowej żołądka, hyperestezja, infekcje związane z cewnikowaniem, katar, krwawienie lewej ręki podczas nakłucia, krwotok wątrobowy, lipotymia, łagodne zawroty głowy, łojotokowe zapalenie skóry, nadciśnienie, potliwość/nadmierna potliwość, niepokój, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obrażenia kończyn, ostre zapalenie jelit, reakcje alergiczne, spadek liczby płytek krwi, świąd, uczucie pieczenia twarzy, wymioty, wysypka, wysypka i świąd, wzrost miana inhibitora, zaburzenia smakowe, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie ucha zewnętrznego, zaporcia, zwichnięcie wyrostków stawowych kręgow szyjnych.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Advate

Możliwe po zastosowaniu preparatu Advate (większość występujących niezbyt często):

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (grypa, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych),
- zaburzenia układu immunologicznego (reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość),
- zaburzenia skórne i podskórne (świąd, wysypka, wzmożona potliwość, pieluszkowe zapalenie skóry),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, obrzęk kończyn, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nieprawidłowe samopoczucie, zmęczenie, złe samopoczucie),
- zapalenie oka,

- zaburzenia naczyń (krwiak, uderzenia gorąca, błądź),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (zaburzenia smaku, bóle głowy, migrena, zawroty głowy, upośledzenie pamięci, dreszcze),
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, ból w górnej części brzucha),
- urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach (powikłania pozabiegowe, krwotok pozabiegowy, reakcja w miejscu zabiegu),
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: (obecność przeciwciał anti-FVIII, podwyższony poziom ALT, obniżenie poziomu FVIII, obniżenie hematokrytu).

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

Na podstawie analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że preparat Advate charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane występowały u 65% pacjentów stosujących ten preparat, przy czym średnio przypadało 3,8 epizodu na pacjenta. Rzadziej pojawiały się ciężkie działania niepożądane, które odnotowano u 6% pacjentów, średnio 0,15 epizodów 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 37. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Advate

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

Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Advate to: biegunka, błądź, ból brzucha, ból głowy, ból stawów, ból w klatce piersiowej, drżenia, duszności, gorączka, grypa, infekcja wirusowa, krwawienie podczas usuwania drenu, krwawienie z rany pooperacyjnej, krwiak, krwiak śródstawowy, krwiak w okresie pooperacyjnym, łagodne zapalenie węzła chłonnego w okolicy założenia cewnika obwodowego, migrena, nadmierne pocenie, nadreaktywność, nadwrażliwość, nudności, obrzęk w okolicy rany pooperacyjnej, osłabienie, podwyższone wartości testów wątrobowych, gorsza subiektywna ocena zabezpieczenia przed krwawieniami w porównaniu z wcześniejszymi terapiami, świąd, trzępotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym, uderzenia gorąca, umiarkowane obniżenie hematokrytu, uczucie zatkania nosa, wrzód dwunastniczy w okresie pooperacyjnym, wzrost poziomu inhibitora w stosunku do wartości początkowej, zaburzenia lękowe, zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, zaczerwienienie, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zapalenie krtni, zapalenie oka, zawroty głowy, zmęczenie, znaczny spadek poziomu osocowego czynnika VIII.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Octanate

możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Octanate:

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

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

Na podstawie analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, 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 epizodów/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 (1.46/pacjenta) ciężkich zdarzeń niepożądanych, 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 38. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Octanate

Punkt końcowy	Jednostka	Wynik	N
Działania niepożądane ogółem	% pacjentów	37% (0% do 87%)	100
	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	183 (4,7)	39
Działania niepożądane	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
Ciężkie działania niepożądane Związane z Octanate	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjenta)	16 (0,41)	39
Inhibitory	% pacjentów	6% (0% do 10,3)	203
Zgony	% pacjentów	0%	39

Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Octanate to: dreszcze, infekcja w miejscu wkłucia centralnego, komplikacje okołozabiegowe, obecność inhibitora fviii o wysokiej odpowiedzi, serokonwersja wirusa B19, serokonwersja HAV, serokonwersja HIV, serokonwersja HCV, serokonwersja HBV, serokonwersja wirusów, wysypka, zapalenie żył w miejscu wkłucia, złe samopoczucie / zmęczenie.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Immunate

możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu Immunate:

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

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy (populacja dzieci i dorosłych)

Na podstawie analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że działania niepożądane występowały średnio u 41% pacjentów. Spośród wszystkich 78 działań niepożądanych (1,4 epizodów/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 39. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa Immunate

Punkt końcowy		Jednostka	Wynik	N
Działania niepożądane	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
	Związane z Immunate	% pacjentów	0%	78
Utrata z powodu działań niepożądanych		% pacjentów	0%	56
Inhibitory		% pacjentów	0%	56
Zgony		% pacjentów	0%	56

Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Immunate to: reakcja w miejscu wkłucia oraz nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z terapią.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W przeprowadzonej przez Wnioskodawcę poszerzonej analizie bezpieczeństwa odnaleziono m.in.: 2 badania obserwacyjne (Gaboulaud 2001 i Soucie 2004) i raport EMA – odnoszące się do oceny bezpieczeństwa koncentratów krzepnięcia FVIII oraz 4 dokumenty FDA, w których analizowano bezpieczeństwo poszczególnych preparatów (po jednym dla Advate i Recombinate oraz dwa dla Kogenate Bayer). Nie odnaleziono raportów dotyczących bezpieczeństwa Immunate oraz Octanate.

Koncentraty FVIII (populacja dzieci i dorosłych)

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych analizie poddano częstość występowania infekcji parwowirusem B19 wśród pacjentów z hemofilią A lub B stosujących wysokooczyszczzone koncentraty czynników krzepnięcia pozyskiwane z osocza ludzkiego lub na drodze inżynierii genetycznej.

Badanie *Gaboulaud 2001*: łącznie w prospektywnej, wielośrodkowej próbie klinicznej udział wzięło 193 pacjentów w wieku 1-6 lat. Spośród nich 104 stosowało koncentraty rekombinowane, a 89 koncentraty osoczopochodne poddane oczyszczaniu. 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). Oznacza to, że ze stosowaniem rFVIII wiązała się mniejsza szansa infekcji parwowirusem B19.[152]

Badanie *Soucie 2004*: w badaniu wzięło udział łącznie 798 chłopców, których podzielono na cztery grupy w zależności od stosowanych koncentratów FVIII. Wyodrębniono 4 grupy – pierwszą, leczoną wyłącznie rFVIII; drugą, otrzymującą wyłącznie pdFVIII, trzecią stosującą obydwa rodzaje preparatów, natomiast grupę czwartą (kontrolną) stanowili pacjenci nie przyjmujący 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 (95%CI: 0,4; 1,5)]. Stosowanie pdFVIII związane było natomiast z istotnymi statystycznie wzrostem szansy wystąpienia zakażenia wirusem B19 w porównaniu do grupy stosującej rFVIII [OR= 7,6 (95%CI: 3,6; 15,9), p ≤ 0,001]. W badaniu Soucie 2004 wykazano również, że obecność przeciwciał przeciwko B19 koreluje ze zwiększonym o 0,48% 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.[153]

EMA: ryzyko rozwoju inhibitora jest wyższe u pacjentów z ciężką hemofilią typu A niż w populacji z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby. W raporcie stwierdzono, 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. Stwierdzono także, że dostępne dane naukowe nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących potencjalnych różnic w immunogenności preparatów rekombinowanych oraz osoczopochodnych.[154]

Advate (populacja dzieci i dorosłych)

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

FDA: 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.[155]

Recombinate (populacja dzieci i dorosłych)

Dane dotyczące bezpieczeństwa Recombinate pochodzą z raportu FDA (marzec 2010r.). Informacje dotyczące działań niepożądanych obejmują dane pochodzące z kontrolowanych prób klinicznych oraz systemu MedDRA.

Podczas badań klinicznych odnotowano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: dreszcze, zaczerwienienie, wysypka i krwawienie z nosa. Odnotowano także 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, bledności oraz oziębienia obwodowych części ciała. Występowanie inhibitora odnotowano zarówno u pacjentów wcześniej leczonych (1 pacjent), jak i niepoddanych wcześniej leczeniu (22 pacjentów). Dane postmarketingowe wskazują 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.[156]

Kogenate FS Bayer (populacja dzieci i dorosłych)

Dane dotyczące bezpieczeństwa Kogenate Bayer opracowane przez FDA pochodzą z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu we wskazaniu: rutynowa profilaktyka krwawień u dzieci. Dodatkowo analizę uzupełniono o działania niepożądane raportowane przez producenta leku w raportach PSUR w okresie od 2006 do 2009 roku.

FDA: odnotowano 1 przypadek zgonu prawdopodobnie związany ze stosowaniem preparatu Kogenate Bayer. 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”. [157,158]

Do raportowanych wśród dzieci (7 pacjentów) działań niepożądanych należą rozwój inhibitora FVIII, krwawienia, wylewy krwi do stawu, krwawienia śródmózgowe i śródmięśniowe.[157,158]

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. [157,158]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 40. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Axelsen 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter	Włochy	Profilaktyka pierwotna: 1. Advate, 2. ReFacto AF	Analiza: minimalizacji kosztów Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont: dożywotni (70 lat)	Koszty całkowite (na pacjenta): 1. 1,52 mln €, 2. 2,40 mln €.
Soini 2007 <u>Źródło finansowania:</u> ESiOR Oy and Baxter	Finlandia	Leczenie na żądanie: 1. Advate 2. non-PFM 1* 3. non-PFM 2*	Analiza: kosztów – efektywności Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont: dożywotni	Koszty całkowite (na pacjenta): 1. 821 699 €, 2. 781 645 €, 3. 768 398 €.
Ji-Yeon 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Korea	Leczenie hemofilii: 1. Recombinate, 2. Kogenate FS	Analiza: minimalizacji kosztów Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont: dożywotni	Koszty całkowite (na pacjenta): 1. 2 382 332 \$, 2. 1 979 133 \$.

* leki rekombinowane co najmniej III generacji (non-plasma albumin free) – brak nazwy

W Analizie Ekonomicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę odnaleziono 4 publikacje, w których przedstawiono wyniki 3 analiz ekonomicznych oceniających wybrane preparaty czynnika krzepnięcia VIII w leczeniu hemofilii A.

Jedna publikacja dotyczyła porównania Advate z ReFacto AF, natomiast pozostałe dwie Advate z lekami rekombinowanymi co najmniej III generacji (non-PFM) oraz Recombinate z Kogenate FS.

Analiza *Axelsen 2011* została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym (70 lat). Analiza *Soini 2007* została przeprowadzona techniką kosztów – efektywności z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym. Natomiast analiza *Ji-Yeon 2009* została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów z perspektywy społecznej w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Uwagi analityka:

1. Wnioskodawca nie podał wyników przedstawiających efektywność kosztową w przypadku analizy *Soini 2007*. Natomiast w samej publikacji dane te są dostępne: ICER = 14,400-22,100 € / QALY lub 22,500-34,600 € / LY.
2. Brak danych na temat wieku analizowanej populacji.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było porównanie kosztów koncentratu VIII rekombinowanego czynnika krzepnięcia pierwszej generacji (preparat Recombinate®) w terapii pacjentów z wrodzoną hemofilią A względem innych koncentratów czynnika VIII (rekombinowanych – rFVIII oraz osoczopochodnych - pdFVIII) stosowanych w tej populacji chorych.

Technika analityczna

Zastosowano technikę minimalizacji kosztów (z uwzględnieniem kosztów porównywanych leków jako kategorii różniących) w celu przedstawienia wyników dla porównania terapii Recombinate® z terapią Advate®, Kogenate FS®, Octanate®, Immunate® w leczeniu pacjentów z wrodzoną hemofilią A - przy założeniu, że koncentraty krzepnięcia stosowane w hemofilii A nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa.

Porównywane interwencje

W ramach analizy porównywano Recombinate® z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ i MZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego w oraz przez płatnika publicznego i pacjenta są takie same (rezultaty nie różnią się od wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 1-letniego horyzontu czasowego.

W przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) horyzont czasowy był równy średniemu czasowi trwania tego rodzaju leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia – zgodnie z arkuszem kalkulacyjnym Wnioskodawcy: 15 miesięcy.

Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- [REDACTED] stosowanych w leczeniu doraźnym,
- [REDACTED] stosowanych w profilaktyce krwawień,
- [REDACTED] stosowanych w profilaktyce okołozabiegowej,
- [REDACTED],
- [REDACTED] stosowanych w ITI.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	Scenariusz	Opis wariantu analizy
		minimalnej dawki wyznaczonej z badań
	1b (wartości maksymalne)	Dawka FVIII w profilaktyce wyznaczona na podstawie maksymalnego schematu dawkowania w programie terapeutycznym. Dawka FVIII w leczeniu doraźnym przyjęta na podstawie maksymalnej dawki wyznaczonej z badań
Częstość występowania krwawień	Podstawowy	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona na podstawie publikacji ██████████ 2005 (ciężka hemofilia) oraz publikacji Tagliaferri 2008 (umiarkowana/łagodna hemofilia)
	2	Częstość występowania krwawień w leczeniu doraźnym wyznaczona wyłącznie na podstawie publikacji Tagliaferri 2008
Ceny jednostkowe FVIII	Podstawowy	Wycena jednostkowa FVIII na podstawie danych z przetargów publicznych
	3	Wycena jednostkowa FVIII ██████████

Tabela 44. Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości Wnioskodawcy

Parametr	Scenariusz	Wartość
Dawkowanie FVIII	Podstawowy	Profilaktyka długoterminowa: ██████████ Leczenie doraźne: ██████████
	1a (wartości minimalne)	Profilaktyka długoterminowa: ██████████ Leczenie doraźne: ██████████
	1b (wartości maksymalne)	Profilaktyka długoterminowa: ██████████ Leczenie doraźne: ██████████
Częstość występowania krwawień	Podstawowy	Pacjenci z ciężką hemofilią A: 38,4/rok Pacjenci z umiarkowaną hemofilią A: 6,6 /rok Pacjenci z łagodną hemofilią A: 1,2/rok
	2	Pacjenci z ciężką hemofilią A: ██████████ Pacjenci z umiarkowaną/łagodną HA: zgodnie z wartościami z analizy podstawowej
Ceny jednostkowe FVIII	Podstawowy	██████████
	3	██████████

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w trakcie prac nad analizą efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie pozwalające wnioskować o istotnej statystycznie przewadze preparatów rekombinowanych nad osoczo pochodnymi w zakresie narażenia pacjentów na występowanie zakażenia parwowirusa B19. Ze względu na to, iż wniosek ten został postawiony wyłącznie w jednym badaniu obserwacyjnym o niskiej wiarygodności, w którym dodatkowo nie wyróżniono stosowanych preparatów zrezygnowano z uwzględnienia wskazanej różnicy w niniejszej analizie.
- Analiza została oparta na danych opracowanych w ramach analizy finansowej, w związku z tym część ograniczeń analizy finansowej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Stosowane dawki preparatów określono głównie na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach dwóch przeglądów przeprowadzonych niezależnie na potrzeby analizy finansowej i analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od tego uwzględnionego w analizie.
- W analizie zastosowano ceny jednostkowe czynników krzepnięcia ustalone na podstawie konsultacji z zamawiającym.

- W analizie uwzględniono koszty samych preparatów. Pominięto koszty podawania leków oraz pozostałe koszty medyczne i niemedyce. Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych i najpewniej brak ich uwzględnienia nie ma wpływu na wyniki analizy minimalizacji kosztów.
- W analizie nie ujęto kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami w hemofilii A (takich jak koszty wizyt, hospitalizacji, koszty igieł i sprzętu jednorazowego stosowanego w ramach podania czynnika, kosztów związanych z centralnym dostępem naczyniowym). Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych (niezależnych od rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia) i jako takie nie mają wpływu na wyniki inkrementalne analizy.
- W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę zarówno znane, jak i do tej pory niezidentyfikowane, powikłania wirusowe. Oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obciążone znaczną niepewnością. Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.
- W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z hemofilią, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy. W rzeczywistości zmiany takie mogą nastąpić, lecz ich charakter i zakres jest trudny do przewidzenia.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Pacjenci z hemofilią typu A
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Natomiast nie uwzględniano porównania Recombinate z pdFVIII – Beriate
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wykazano bak różnic w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia rocznego horyzontu czasowego dla kosztów profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Natomiast w przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej horyzont czasowy nie jest jednoznaczny – równy średniemu czasowi trwania leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A oraz leczenie w warunkach domowych. Ponadto w cenach Octanate® i Kogenate FS® nie uwzględniono kosztów związanych z dostawą czynnika krzepnięcia do domu pacjenta.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	brak

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Ze względu na opisaną powyżej metodykę analiz (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono modelowania choroby. Sposób wykonania oraz przyjęte założenia analiz, wskazują na brak różnic w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych. Wynik taki odpowiada wynikom z badań klinicznych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Leczenie doraźne krwawień w rocznym horyzoncie czasowym



Lp.	Nazwa	Wzrost										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Kategoria 1												
1	1											
	2											
	3											
Kategoria 2												
2	1											
	2											
	3											
Kategoria 3												
3	1											
	2											
	3											
4	1											
	2											
	3											
5	1											
	2											
	3											
6	1											
	2											
	3											

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Profilaktyka krwawień w rocznym horyzoncie czasowym

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]										
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]										
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Indukcja tolerancji immunologicznej w horyzoncie czasowym równym średniemu czasowi trwania ITI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

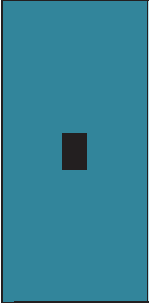

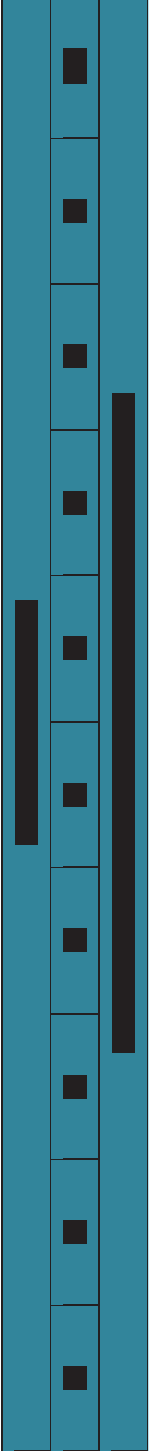
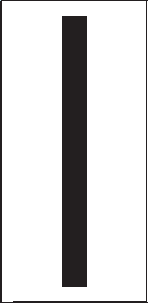
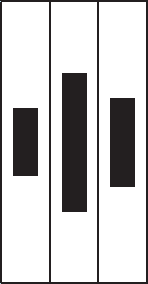
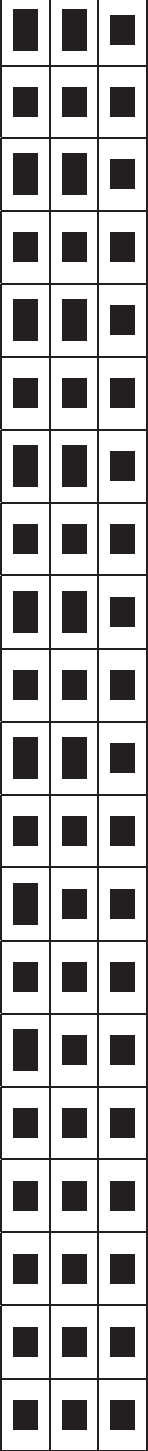
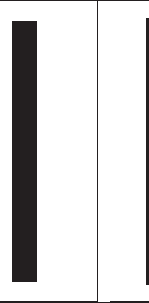
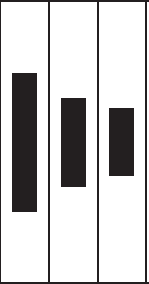
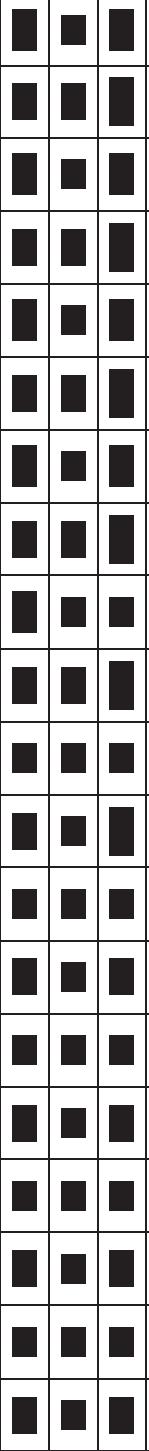
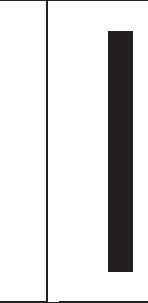
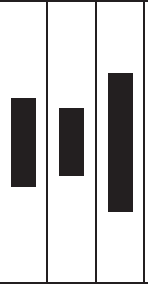
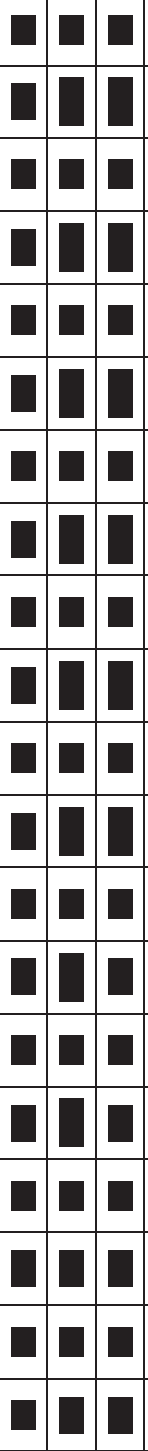
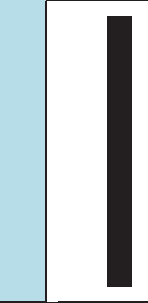
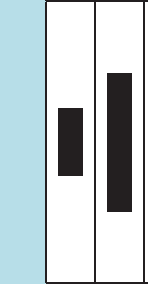
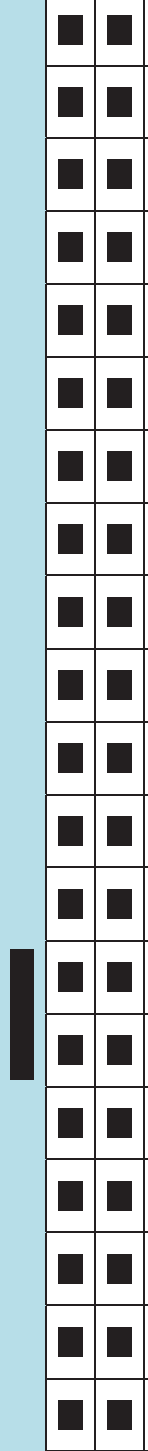
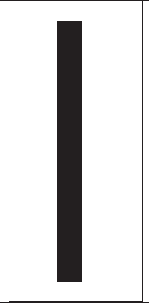

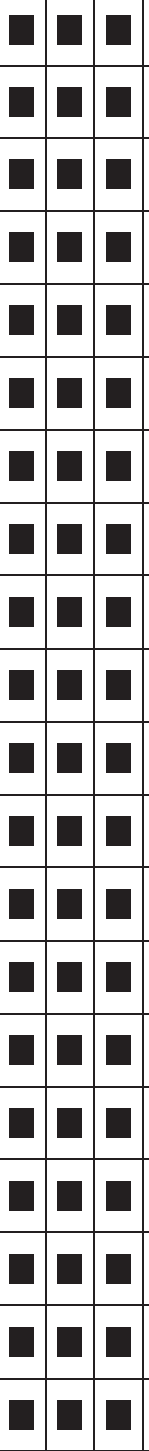



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate® (rekombinowany czynnik VIII krzepnięcia krwi I generacji).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano, jako pacjentów z hemofilią A do ukończenia 18 roku życia. Liczebność populacji ogólnej wyznaczono prognozując stan rejestru chorych na hemofilią A, z podziałem na wiek oraz ciężkość choroby.

Prognozę liczebności populacji ogólnej przeprowadzono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczby noworodków płci męskiej, danych o zapadalności na hemofilię, danych o częstości występowania hemofilii powikłanej inhibitorem, danych o strukturze ciężkości hemofilii, danych o śmiertelności oraz danych z polskiego rejestru chorych na hemofilię. Uzyskane informacje zestawiono z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy prowadzących terapię hemofilii w Polsce oraz z innymi ogólnodostępnymi źródłami danych (m.in. strony internetowe Światowej Federacji Hemofilii, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz zagranicznych rejestrów pacjentów z hemofilią).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu, że Recombinate zastępować będzie osoczopochodne koncentraty czynnika VIII stosowane dotychczas w Polsce począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

Kluczowe założenia

- W analizie rozważono scenariusz aktualny, w którym uwzględniono zasady postępowania z pacjentami z hemofilią A aktualnie obowiązujące w Polsce (określone przez terapeutyczny program zdrowotny oraz Narodowy Program Leczenia Hemofilii) [REDACTED]
- Przedstawiono wydatki na FVIII ponoszone w populacji pacjentów do ukończenia 18. roku życia.
- Wyodrębniono grupy pacjentów, u których przeprowadzana będzie profilaktyka krwawień oraz u których stosowane będą czynniki rekombinowane. Założono, że profilaktyka krwawień prowadzona jest u wszystkich chorych na ciężką hemofilię, którzy się do niej kwalifikują, oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię po wystąpieniu wylewów do stawów.
- Kalkulację wydatków płatnika publicznego przeprowadzono przy założeniu, że zmiana czynników osoczopochodnych na Recombinate wejdzie w życie z dniem 1 stycznia 2013 roku. Obliczenia przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego (od 2013 do 2015 roku).
- Wyznaczono wydatki związane z FVIII stosowanych u pacjentów, u których wystąpił inhibitor na FVIII i zastosowano u nich wywołanie tolerancji immunologicznej. W ramach umowy podziału ryzyka, zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym, wydatki te nie są ponoszone przez płatnika publicznego, a przez producenta czynnika krzepnięcia, którego zastosowanie spowodowało wystąpienie inhibitora (w ramach instrumentu dzielenia ryzyka).
- W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę powikłania wirusowe. Oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obciążone znaczną niepewnością. Dodatkowo uwzględnienie tych kosztów byłoby mało wiarygodne, biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy (3 lata). Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe. Wynika to z postanowień umowy zawartej przez producentów czynników krzepnięcia z płatnikiem publicznym w Polsce.

Koszty

Uwzględniono koszty jednostkowe koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień, leczeniu doraźnym oraz profilaktyce okołozabiegowej u chorych na hemofilię A i B niepowikłaną inhibitorem w wysokim mianie. Wyodrębniono następujące rodzaje czynników krzepnięcia: osoczopochodny czynnik VIII (pdFVIII), rekombinowany czynnik VIII I generacji (rFVIII I gen.), rekombinowany czynnik VIII II lub III generacji (rFVIII II/III gen.).

Według Wnioskodawcy ceny czynników krzepnięcia zostały ustalone na podstawie przetargów dostarczonych przez zamawiającego.

Uwaga analityka:

Brak informacji o uwzględnieniu/nieuwzględnieniu kosztów związanych z dostawą czynnika krzepnięcia do domu pacjenta w przypadku czynnika VIII II generacji (rFVIII II gen.).

Tabela 62. Ceny jednostkowe uwzględnione w analizie podstawowej

Nazwa preparatu	Koszt jednostkowy (zł/j.m.)	Koszt jednostkowy (zł/j.m.)

*cena hurtowa za jednostkę zgodna z ceną zbytu netto zaproponowaną we wniosku refundacyjnym (CZN:)

Analiza wrażliwości**Tabela 63. Zestawienie wartości parametrów analiz wrażliwości Wnioskodawcy**

Parametr	Scenariusz	Wartość
Dawkowanie FVIII	Podstawowy	Profilaktyka długoterminowa: Leczenie doraźne:
	A1 (wartości minimalne)	Profilaktyka długoterminowa: Leczenie doraźne:
	A2 (wartości maksymalne)	Profilaktyka długoterminowa: Leczenie doraźne:
Częstość występowania krwawień	Podstawowy	Pacjenci z ciężką hemofilią A: 38,4/rok Pacjenci z umiarkowaną hemofilią A: 6,6 /rok Pacjenci z łagodną hemofilią A: 1,2/rok
	B1	Pacjenci z ciężką hemofilią A: Pacjenci z umiarkowaną/łagodną HA: zgodnie z wartościami z analizy podstawowej
Ceny jednostkowe FVIII	Podstawowy	

Parametr	Scenariusz	Wartość
	C1	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W analizie główny nacisk położono na wyniki rejestrów pacjentów z hemofilią. Przeszukania źródeł danych w celu szacowania wielkości populacji docelowej, charakterystyki początkowej pacjentów, danych dotyczących częstości występowania epizodów krwawienia, częstości przeprowadzania zabiegów chirurgicznych, indukcji tolerancji immunologicznej oraz schematów dawkowania FVIII nie przeprowadzono w sposób systematyczny.
- W analizie przyjęto, iż rozkład średniej masy ciała pacjentów z hemofilią w poszczególnych grupach wiekowych jest równy masie ciała mężczyzn w populacji Polski w tychże grupach.
- Dawkowanie czynników krzepnięcia w profilaktyce krwawień wyznaczono na podstawie wyników odnalezionych badań. Wyznaczona na tej podstawie średnia tygodniowa dawka [REDACTED] wpisuje się w schemat dawkowania zaprezentowany w terapeutycznym programie zdrowotnym (40-120 j.m./kg tygodniowo), niemniej jednak rzeczywiste zużycie czynnika w tym wskazaniu może odbiegać od przyjętej wartości.
- Dawkowanie czynników krzepnięcia w leczeniu doraźnym wyznaczono jako średnią ilość czynnika niezbędną do zatamowania przeciętnego krwawienia. Ze względu na brak w odnalezionych badaniach danych, dawki czynnika VIII nie wyznaczono w zależności od nasilenia ani rodzaju krwawienia. Nie odnaleziono również danych pozwalających na wyznaczenie odsetka pacjentów z krwawieniami intensywnymi oraz łagodnymi.
- Wyznaczona średnia dawka czynnika krzepnięcia podawana pacjentom w leczeniu doraźnym przyjęta w analizie wynosi [REDACTED]. Jednakże wyniki poszczególnych badań nie są jednoznaczne. Minimalna oraz maksymalna dawka wyznaczona w uwzględnionych badaniach wyniosła odpowiednio 28,32 j.m./kg oraz 57,86 j.m./kg. Należy także mieć na uwadze, iż średnie dawki w 3 z 5 uwzględnionych badaniach zostały wyznaczone przy przyjęciu pewnych założeń mogących mieć wpływ na faktyczną średnią wielkość dawki.
- Dawkowanie czynnika krzepnięcia w profilaktyce okołozabiegowej wyznaczono na podstawie wyników odnalezionych badań. Żadne z nich nie zostało przeprowadzone w populacji polskich pacjentów z hemofilią. Podział zabiegów na duże oraz małe w badaniach został wyznaczony w drodze konsultacji.
- Dane dotyczące dawkowania czynnika krzepnięcia VIII w indukcji tolerancji immunologicznej oraz wartości parametrów określających skuteczność ITI określono na podstawie publikacji zawierających dane pochodzące z międzynarodowych rejestrów. Żaden z rejestrów nie obejmował pacjentów polskich, w związku z czym przyjęte w analizie wartości mogą odbiegać od warunków polskich.
- Częstość krwawień u pacjentów z hemofilią przyjęto na podstawie dwóch publikacji. Odsetek pacjentów z krwawieniami wyznaczono na podstawie jednego badania oraz przeprowadzonego badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów. Należy podkreślić znaczne rozbieżności między badaniami co do częstości występowania krwawień.
- Odsetek zabiegów dużych oraz małych przeprowadzanych u pacjentów z hemofilią wyznaczono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych. Rzeczywisty odsetek może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie.
- W analizie zastosowano ceny jednostkowe czynników krzepnięcia wynikające z przeprowadzonych konsultacji z Zamawiającym. Ceny czynników krzepnięcia są uzależnione od wielu uwarunkowań, w związku z tym w rzeczywistości koszty czynników krzepnięcia mogą różnić się od przyjętych w niniejszej analizie.
- W analizie uwzględniono koszty samych preparatów. Pominięto koszty podawania leków oraz pozostałe koszty medyczne i niemedyczne. Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych i najpewniej brak ich uwzględnienia nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.
- W analizie nie ujęto kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami w hemofilii A (takich jak koszty wizyt, hospitalizacji, koszty igieł i sprzętu jednorazowego stosowanego w ramach podania czynnika, kosztów związanych z centralnym dostępem naczyniowym). Koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych (niezależnych od rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia) i jako takie nie mają wpływu na wyniki inkrementalne analizy.
- W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę zarówno znane, jak i do tej pory niezidentyfikowane, powikłania wirusowe. Oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obarczone znaczną niepewnością. Aktualnie koszty powikłań

wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.

- W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z hemofilią, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy. W rzeczywistości zmiany takie mogą nastąpić, lecz ich charakter i zakres jest trudny do przewidzenia.
- W analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej, uwzględniającej całkowite koszty leczenia choroby w społeczeństwie. Uwzględnienie perspektywy społecznej wymagałoby bowiem zaprojektowania odpowiedniego badania kosztowego, w wyniku którego otrzymałoby wiarygodne dane umożliwiające oszacowanie realnych kosztów społecznych związanych z leczeniem hemofilii A powikłanej inhibitorem w populacji Polski.
- W analizie część założeń dotyczących sposobu postępowania z pacjentem w trakcie stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych oparto na zapisach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. W razie istotnych zmian w zapisach wyżej wymienionych programów, wyniki analizy mogą ulec zmianie.
- Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wraz z wydłużaniem horyzontu analizy wzrasta niepewność odnośnie jej wyników.

Ograniczenia według AOTM

- Bazując na opiniach ekspertów klinicznych mało prawdopodobne jest sprawdzenie się scenariusza prognozowanego, w którym założono, że stosowane aktualnie czynniki osoczo pochodne zastąpione zostaną przez Recombinate – czynnik rekombinowany I generacji. W opinii ekspertów klinicznych, obecnie większy udział w rynku w Polsce mają czynniki osoczo pochodne. Ponadto eksperci wskazują na potrzebę zachowania obu opcji terapeutycznych tj. stosowanie osoczo pochodnych koncentratów czynnika VIII krzepnięcia jak i stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (w tym pierwszej generacji – Recombinate) w leczeniu hemofilii A. Zarówno preparaty rekombinowane I generacji, jak i osoczo pochodne mają swoje zastosowanie; są wskazania, np. niepowodzenie wywoływania tolerancji immunologicznej preparatem rekombinowanym, gdzie preparat ten powinien być zastąpiony preparatem osoczo pochodnym cz.VIII.
- Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków (wielkość sprzedaży) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych w związku z leczeniem pacjentów (<18 r. ż.) z hemofilią A.
- Dane NFZ wskazują na mniejszy udział rekombinowanych czynników VIII w stosunku do osoczo pochodnych niż założenia przyjęte przez Wnioskodawcę – Tabela 20.

Tabela 64. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: ██████████ Rok 2: ██████████ Rok 3: ██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: █ Rok 2: █ Rok 3: █
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Liczebność populacji, u której wnioskowana terapia jest stosowana obecnie jest bliska zeru
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: █ Rok 2: █ Rok 3: █
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: █ Rok 2: █ Rok 3: █

Scenariusz aktualny



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Tabela 66. Liczebność populacji docelowej: scenariusz aktualny

Terapia	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Liczba pacjentów stosujących FVIII			
Recombinate	█	█	█
rFVIII II/III gen.	█	█	█
pdFVIII	█	█	█
Liczba pacjentów na profilaktyce			
Recombinate	█	█	█
rFVIII II/III gen.	█	█	█
pdFVIII	█	█	█

Przy założeniach uwzględnionych w scenariuszu aktualnym analizy płatnik publiczny nie będzie ponosił wydatków na Recombinate w latach 2013 - 2015.

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Recombinate			
Leczenie doraźne	█	█	█
Profilaktyka okołozabiegowa	█	█	█
Profilaktyka krwawień	█	█	█
Razem	█	█	█
rFVIII II/III gen.			
Leczenie doraźne	█	█	█
Profilaktyka okołozabiegowa	█	█	█
Profilaktyka krwawień	█	█	█
Razem	█	█	█
pdFVIII			
Leczenie doraźne	█	█	█
Profilaktyka okołozabiegowa	█	█	█
Profilaktyka krwawień	█	█	█
Razem	█	█	█
Wydatki całkowite bez uwzględnienia ITI			
Wydatki całkowite	█	█	█
Wydatki na ITI*			
ITI	█	█	█
Wydatki całkowite z uwzględnieniem ITI			
Wydatki całkowite	█	█	█

Scenariusz prognozowany

W scenariuszu prognozowanym liczba osób stosująca czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji wyniesie

Tabela 68. Liczebność populacji docelowej: scenariusz prognozowany

Terapia	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Liczba pacjentów stosujących FVIII			
Recombinate	■	■	■
rFVIII II/III gen.	■	■	■
pdFVIII	■	■	■
Liczba pacjentów na profilaktyce			
Recombinate	■	■	■
rFVIII II/III gen.	■	■	■
pdFVIII	■	■	■

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Recombinate - ■			
Leczenie doraźne	■	■	■
Profilaktyka okołozabiegowa	■	■	■
Profilaktyka krwawień	■	■	■
Razem	■	■	■
Recombinate - ■			
Leczenie doraźne	■	■	■
Profilaktyka okołozabiegowa	■	■	■
Profilaktyka krwawień	■	■	■

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Razem			
rFVIII II/III gen.			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
pdFVIII			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki całkowite bez uwzględnienia ITI			
Wydatki całkowite – wariant z RSS			
Wydatki całkowite – wariant bez RSS			
Wydatki na ITI*			
ITI – wariant z RSS			
ITI – wariant bez RSS			
Wydatki całkowite z uwzględnieniem ITI			
Wydatki całkowite – wariant z RSS			
Wydatki całkowite – wariant bez RSS			

Wydatki inkrementalne

W przypadku ceny Recombinate [redacted], wprowadzenie profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi pierwszej generacji w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi (do ukończenia 18 r.ż.) spowoduje [redacted]

Tabela 70. Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany: [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wydatki inkrementalne na Recombinate			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki inkrementalne na rFVIII II/III gen.			
Leczenie dorażne			

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki inkrementalne na pdFVIII			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Całkowite wydatki inkrementalne			
Wydatki całkowite			

W przypadku ceny Recombinate [redacted], wprowadzenie profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi pierwszej generacji w populacji pacjentów wcześniej leczonych czynnikami osoczopochodnymi (do ukończenia 18 r.ż.) spowoduje [redacted].

Tabela 71. Wydatki inkrementalne, scenariusz aktualny vs prognozowany: [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wydatki inkrementalne na Recombinate			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki inkrementalne na rFVIII II/III gen.			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Wydatki inkrementalne na pdFVIII			
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			
Całkowite wydatki inkrementalne			
Wydatki całkowite			

W analizie wnioskodawcy wyznaczono maksymalny zwrot kosztów producenta dla płatnika publicznego [redacted]

Tabela 72. [redacted]

Kategoria	2013	2014	2015
Leczenie dorażne			
Profilaktyka okołozabiegowa			
Profilaktyka krwawień			
Razem			

5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy

Największe wydatki całkowite oszacowano w wariantcie, w którym uwzględniono najwyższe dawkowanie



Tabela 73. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, [redacted]

Parametr	Wariant	Wartość		
		2013	2014	2015
Scenariusz aktualny				
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie FVIII	A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Częstość występowania krwawień	B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz prognozowany				
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie FVIII	A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Częstość występowania krwawień	B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki inkrementalne				
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie FVIII	A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Częstość występowania krwawień	B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 74. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, [redacted]

Parametr	Wariant	Wartość		
		2013	2014	2015
Scenariusz aktualny				
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie FVIII	A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Częstość występowania krwawień	B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ceny jednostkowe FVIII	C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz prognozowany				

Parametr	Wariant	Wartość		
		2013	2014	2015
Wariant podstawowy				
Dawkowanie FVIII	A1			
	A2			
Częstość występowania krwawień	B1			
Ceny jednostkowe FVIII	C1			
Wydatki inkrementalne				
Wariant podstawowy				
Dawkowanie FVIII	A1			
	A2			
Częstość występowania krwawień	B1			
Ceny jednostkowe FVIII	C1			

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Brak analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawcy.

Uwaga analityczna:

Zgodnie z art. 25 pkt 14) lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wniosek zawiera m.in.: analizę racjonalizacyjną, przedkładaną w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W związku z powyższym na podstawie wyników analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy stwierdzić, że:

- w przypadku wariantu zakładającego cenę za Recombinate [redacted] **brak analizy racjonalizacyjnej jest uzasadniony –** [redacted]
- w przypadku wariantu zakładającego cenę za Recombinate [redacted], **Wnioskodawca powinien przedłożyć analizę racjonalizacyjną.**

Według Wnioskodawcy: „Należy mieć na uwadze, że czynniki krzepnięcia są dystrybuowane w Polsce w drodze przetargów publicznych, przy czym przetarg jest wygrany przez oferenta proponującego najniższą cenę za jednostkę preparatu”. [redacted]

Wnioskodawca na czas opracowywania raportu nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

7.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 75. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
RCHM (Australia) 2012 [135]	Hemofilia A	Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia stanowią leczenie z wyboru. Rzadziej leczenie pacjentów odbywa się z udziałem osoczopochodnych koncentratów. Wśród rekombinowanych czynników VIII stosuje się produkt Recombinate IU250, IU500, IU1000 - zalecana dawka czynnika krzepnięcia w przypadku hemofilii A: 40

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>MASAC (USA) 2011 [80]</p>	<p>Hemofilia A</p>	<p>U/kg/dzień lub dawka profilaktyczna 20 U/kg/dzień</p> <p><u>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII</u> Rekombinowany (r) FVIII jest produkowany z odpowiednio wyselekcjonowanych linii komórek chomika, które następnie transfekowano plazmidem zawierającym gen czynnika VIII. Pierwsza i druga generacja rFVIII zawiera osoczowe lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek, natomiast trzecia nie posiada zarówno osoczowych jak i zwierzęcych składników wykorzystywanych do hodowli komórek. Ryzyko zakażenia wirusowego związanego z rekombinowanym FVIII jest zdecydowanie niższe niż w przypadku produktów osoczopochodnych FVIII. Brak serokonwersji do HIV, HBV, HCV – nie zgłaszano dla żadnego z obecnie dostępnych produktów. Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecane w leczeniu z wyboru u pacjentów z hemofilią A.</p> <p><u>Koncentraty osoczopochodnego czynnika VIII</u> Podobnie jak w przypadku koncentratów rFVIII brak serokonwersji do HIV, HBV, HCV – nie zgłaszano dla żadnego z obecnie dostępnych produktów w USA. Koncentraty osoczopochodnego czynnika VIII są zalecane w leczeniu u pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Leczenie łagodnej hemofilii A DDAVP powinna być w miarę możliwości stosowana u pacjentów z łagodną hemofilią A. DDAVP jest dostępna zarówno w formie pozajelitowej (DDAVP Injection) jak i w postaci wysoce skoncentrowanego sprayu do nosa (Stimate Nasal Spray). Desmopresyna nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 2 lat, kobiet w ciąży oraz u pacjentów z łagodną hemofilią, u których desmopresyną nie zapewnia odpowiedniego poziomu czynnika VIII - pacjenci tacy powinni być leczeni koncentratami rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII.</p>
<p>BCSH (Wielka Brytania) 2011 [17]</p>	<p>Hemofilia A i B u noworodków</p>	<p>Opieka nad chorymi lub potencjalnymi nosicielami hemofilii powinna być podejmowana przez jednostki położnicze w ścisłej współpracy z jednostkami zajmującymi się leczeniem hemofilii.</p> <p>Leczenie krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B - istnieją pewne dowody na to, że u noworodków, zwłaszcza wcześniaków, może nastąpić zmniejszenie odzysku i zwiększenie klirensu FVIII i dlatego mogą wymagać stosowania wyższych dawek - terapia zastępcza w okresie noworodkowym powinna być monitorowana – noworodki mogą wymagać większych dawek, aby osiągnąć pożądany poziom czynnika i mogą wykazywać skrócony okres półtrwania czynnika - wirusowo inaktywowane świeżo mrożone osocze 15-25mls/Kg może być podawane, jeśli istnieje potrzeba pilnego leczenia, przed potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii. <p>Profilaktyczne leczenie noworodków koncentratami czynnika.</p> <ul style="list-style-type: none"> - krótkoterminowa profilaktyka noworodków czynnikami FVIII może być potencjalnym podejściem do zmniejszenia ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego i innych istotnych problemów krwotocznych w okresie noworodkowym, ale zagadnienie to do tej pory nie było przedmiotem żadnych systematycznych badań - krótkoterminową profilaktykę należy rozważyć po przedwczesnym porodzie.
<p>BCSH (Wielka Brytania) 2010 [74]</p>	<p>Hemofilia A dzieci</p>	<p>W celu zapobiegania krwawieniom i innym krwawieniom dostawowym u dzieci z ciężką postacią hemofilii A zaleca się podawanie wlewów z czynnika VIII. Profilaktykę należy rozpocząć po drugim incydencie krwawienia lub w sytuacji znacznego krwawienia tkanek miękkich.</p> <p>Profilaktyka może być prowadzona przez wstępne podawanie jednostek koncentratu czynnika raz w tygodniu, natomiast po pojawieniu się obfitych krwawień z tkanek miękkich należy zwiększyć częstość podawanych preparatów poprzez wlew dożylny. Profilaktyka powinna obejmować podawanie czynnika VIII w skoncentrowanej dawce (25-50 IU / kg) co 48 godzin, chyba że zaistniałe okoliczności stanowią inaczej. Jeżeli podawanie koncentratu odbywa się 3 razy w tygodniu – nie jest zalecane podawanie większej dawki w dniu trzecim. Ponadto maksymalna przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami nie powinna przekraczać 48h.</p> <p>Dawki profilaktyczne powinny być dostosowane do poziomu aktywności fizycznej dziecka (np.w stosunku do zajęć wychowania fizycznego, treningów sportowych itd.). Koncentraty powinny być podawane rano w celu optymalizacji poziomu czynnika VIII.</p>
<p>GMA (Niemcy) 2009 [105]</p>	<p>Hemofilia A</p>	<p>Pacjenci z ciężką lub umiarkowaną hemofilią A zwykle wymagają stosowania wyłącznie koncentratów czynnika VIII. Natomiast większości pacjentów z łagodną hemofilią A lub z ciężką postacią choroby von Willebranda typu 1 może być leczona DDAVP, za wyjątkiem ciężkich krwawień lub w trakcie poważnej operacji.</p> <p>Zalecenia terapeutyczne i wielkości dawek dla pacjentów z hemofilią A,</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>leczonych inhibitorami czynnika VIII <u>Leczenie ostrych krwawień (dzieci i dorośli)</u> Niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda) - podawanie wysokich dawek koncentratów czynnika VIII - koncentrat kompleksu protrombiny (FEIBA – substancja czynna: zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII) powinien być podawany w dawce początkowej: do 100 U / kg masy ciała i w dawce podtrzymującej do 100 U / kg ciała waga dwa razy dziennie - alternatywnie powinien być podawany rekombinowany czynnik VIIa, w początkowej dawce 90 ug / kg mc lub 270 mg / kg masy ciała w pojedynczych dawkach. Wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda) - koncentrat kompleksu protrombiny (FEIBA – substancja czynna: zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII) powinien być podawany w dawce początkowej: do 100 U / kg masy ciała i w dawce podtrzymującej do 100 U / kg ciała waga dwa razy dziennie - alternatywnie może być podawany rekombinowany czynnik VIIa, w początkowej dawce 90 ug / kg mc lub 270 mg / kg masy ciała w pojedynczych dawkach. <u>Eliminacja inhibitora poprzez wywołanie tolerancji immunologicznej:</u> Dzieci: Niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda) - nawet jeśli nie występują objawy kliniczne czynnika VIII koncentrat może być podawany 3 razy w tygodniu w dawce 50-100 U/ kg masy ciała, aż prawidłowy okres pół życia oraz poziom odzysku czynnika krzepnięcia zostały osiągnięte Wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda) - koncentrat czynnika VIII w dawce 100-200 U/kg masy ciała powinien być podawany dwa razy dziennie aż do normalizacji odzysku i okres półtrwania przez okres kilku miesięcy, a następnie w ramach indywidualnie dostosowanej (ciągłej) terapii. Dodatkowo podczas eliminacji inhibitora w celu zmniejszenia skłonność do krwawień może być stosowana terapia FEIBA w dawce do 50 U / kg masy ciała dwa razy dziennie. - alternatywnie może być podawany rekombinowany czynnik VIIa, w początkowej dawce 90 ug / kg mc lub 270 mg / kg masy ciała w pojedynczych dawkach. Dorośli: Niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda) - ciągła terapia koncentratem czynnika VIII, 50 U / kg masy ciała trzy razy w tygodniu Wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda) - Koncentrat czynnika VIII w dawce 100-150 U/kg masy ciała powinien być podawany dwa razy dziennie aż do normalizacji odzysku i okres półtrwania przez okres kilku miesięcy, a następnie w ramach indywidualnie dostosowanej (ciągłej) terapii. Dodatkowo podczas eliminacji inhibitora w celu zmniejszenia skłonność do krwawień może być stosowana terapia FEIBA w dawce do 50 U / kg masy ciała dwa razy dziennie do czasu zmniejszenia tendencji do krwawień.</p>
<p>PTHT (Polska) 2008 [136,137]</p>	<p>Hemofilia A</p>	<p><u>Podstawa leczenia hemofilii</u> jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: - liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne), - liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane), - 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę, - leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne <u>Leczenie krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem:</u> - duże dawki koncentratu cz. VIII lub cz. IX należy rozważyć u pacjentów słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora <5 j.B./ml) oraz u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień. Leczenie powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności cz. VIII lub cz. IX w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę. - u pacjentów z inhibitorem o niskim mianie, poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, preferowane jest stosowanie koncentratu cz. VIII lub cz. IX, pod warunkiem, że zostanie uzyskany hemostatyczny poziom cz. VIII/cz. IX w osoczu chorego. W przeciwnym razie należy zastosować rVIIa (w dawce 90–120 μg/kg co 2–3 h) lub aPCC (w dawce 50–100 j./kg co 6–12 h).</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
EHAD (Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Finlandia, Holandia, Dania) 2008 [39]	Hemofilia A i B	<p>Chorzy z hemofilią powinni mieć dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii koncentratami czynników krzepnięcia (w tym rekombinowane, genetycznie modyfikowane czynniki nie pochodzących z ludzkiego osocza) na optymalnym poziomie – to poprawia zdrowie fizyczne, wydłuża średnia długość i poprawia jakości życia oraz zmniejsza negatywny wpływ czynnika psycho-społecznego i ekonomicznego wywołanego omawianym zaburzeniem (krzepliwość krwi) dla pacjenta i jego rodziny.</p> <p>Profilaktyka powinna być dostępna dla osób z hemofilią – jak wykazano, zapobiega występowaniu przewlekłym chorobom stawów. Profilaktyka również sprzyja zdrowiu i wpływa na dobre samopoczucie oraz ogólnie zmniejsza ciężar odczuwania objawów choroby.</p>
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM (Polska) 2008 [65]	Hemofilia A	<p>Substytucja czynnika VIII u chorego na hemofilię bez inhibitora Bolus (pacjent bez inhibitora <0,4 jB/ml) 30 min. przed zabiegiem 50j/kg m.c. 1 doba cz. VIII 30-40 j co 8 godz. 2-4 doba cz. VIII 30-40 j co 12 godz. 5-6 doba cz. VIII 25-30 j co 24 godz.</p> <p>Substytucja czynnika VIII (wlew ciągły) u chorego na hemofilię bez inhibitora <0,4 j B/ml lub z inhibitorem (low responders) - Wlew ciągły (pacjent bez inhibitora <0,4 jB/ml) 30 min. przed zabiegiem 50j/kg m.c. a następnie 3-4 j/kg m.c./1h wlew uregulowany w zależności od czynnika 1-2 doba poziom cz. 50-70%. 3-4 doba poziom cz. 40-60%. 5-6 doba poziom cz. 20-30%.</p> <p>- Wlew ciągły (pacjent bez inhibitora >0,4 <5 jB/ml) 30 min. przed zabiegiem 75j/kg m.c. a następnie 5-7 j/kg m.c./1h wlew uregulowany w zależności od czynnika 1-2 doba poziom cz. 50-70%. 3-4 doba poziom cz. 40-60%. 5-6 doba poziom cz. 20-30%.</p> <p>Zalecenia/Zasady stosowane w ośrodku. Leczenie hemostatyczne chorych na hemofilię z inhibitorem >5 j B/ml (high responders); opcjonalnie: - Osłona czynnikiem rFVIIa: I doba: 90-120 µg/kg m.c. co 2 godz.; II doba: 90-120 µg/kg m.c. co 3 godz.; III-IV doba: 90-120 µg/kg m.c. co 4 godz.; V-VI doba: 90-120 µg/kg m.c. co 6 godz. - Osłona czynnikami rFVIIa i aPCC: I doba: rFVIIa 90-120 µg/kg m.c. co 2 godz.; II doba: rFVIIa 90-120 µg/kg m.c. co 3 godz.; III doba: aPCC 3 x dziennie (3x70 j/kg; max 200 j/kg/d.); IV-V doba: aPCC 2xdziennie 70-80 j/kg.; VI doba: aPCC 1xdziennie 80j/kg.</p>
UKHCDO (Wielka Brytania) 2008 [57]	Hemofilia A i B	<p>Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza, jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczo pochodnych.</p> <p>W przypadku Hemofilii A rekombinowany FVIII (rFVIII) jest leczeniem z wyboru.</p> <p>Koncentraty w leczeniu ostrych krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem: oprócz koncentratów cz. FVIII i FIX w leczeniu ostrych krwawień zalecany jest rFVIIa (NovoSeven) i FEIBA</p>
RFVE (Hiszpania) 2008 [9]	Hemofilia A i B	<p>Rekombinowany kontra osoczo pochodne produkty używane w profilaktyce i leczeniu hemofilii</p> <p>Rekombinowane koncentraty poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A i B w porównaniu do produktów osoczo pochodnych. W procesie produkcji rekombinowanych koncentratów cz. VIII i IX wprowadzono etapy oczyszczania/stabilizacja a bufory pamięci są całkowicie pozbawione połączeń z ludzkim osoczem, co minimalizuje ryzyko transmisji ludzkich wirusów w trakcie terapii praktycznie do poziomu znikomego.</p> <p>Rozwój rekombinowanych czynników krzepnięcia w ciągu ostatnich 15 lat, został podyktowany wspomnianym pozytywnym profilem bezpieczeństwa w populacji chorych na hemofilię. Ponadto rekombinowane koncentraty w krajach rozwiniętych okazały się bardzo skuteczne i bezpieczne.</p> <p>Rekombinowany kontra osoczo pochodne produkty używane w profilaktyce i leczeniu hemofilii powikłanej obecnością inhibitora</p> <p>Niektóre badania sugerowały, że pochodzące z osocza ludzkiego koncentraty czynnika VIII (pdFVIII) mogły wywoływać rzadziej obecność inhibitora niż rekombinowane koncentraty czynnika VIII (rFVIII).</p> <p>W jednym z badań porównywano wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A. 62 pacjentów otrzymywało pdFVIII natomiast 86 (rFVIII). Ryzyko rozwoju inhibitora było wyższe u pacjentów leczonych rFVIII niż u pacjentów leczonych</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		pdFVIII. W innym badano rozwój inhibitora u 348 dzieci z ciężką hemofilią A, mających kontakt z koncentratami cz. VIII w wieku noworodkowym. Początkowe leczenie z rFVIII i obecność poważnej wady molekularnej były najważniejszymi, obserwowanymi zmiennymi wpływającymi na rozwój inhibitora.
AHCDO, AHTA (Australia) 2006 [3]	Hemofilia A	<p>Hemofilia A, bez obecności inhibitora Dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII), osoczopochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII), desmopresyna (1-deamino-D-arginine vasopressin, DDAVP), antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy), środki pomocnicze (np. klej fibrynowy) <u>Leczenie ostrych krwawień:</u> - na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekombinowany FVIII jest bezpieczny i skuteczny dla pacjentów z hemofilią A bez obecności inhibitorów - badanie na obecność inhibitora, szczególnie u małych dzieci i / lub osób z ciężką hemofilią, powinny być wykonywane nie wcześniej niż w trzecim dniu po wstępnym podawaniu koncentratu czynnika, lub gdy oczekiwana odpowiedź (reakcja na czynnik) nie nastąpiła - pacjenci z łagodną / umiarkowaną hemofilią A mogą być leczeni za pomocą DDAVP, w dawce 0,3 mg / kg rozpuszczonej w 50 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej – lek należy podawać przez ≥ 30 minut <u>Profilaktyka:</u> - rekombinowany FVIII jest zalecany w profilaktyce hemofilii A u pacjentów bez obecności inhibitora - profilaktyka powinna być wszczęta po wystąpieniu epizodycznych krwawień, a nie w momencie ich rozpoznania, ponadto ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju inhibitora związanego z podawaniem czynnika powinna odbywać się od najmłodszych lat</p> <p>Hemofilia A powikłana obecnością inhibitora Dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII (rFVIII), osoczopochodne koncentraty czynnika VIII (pdFVIII), rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) (np. NovoSeven), antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy), środki pomocnicze (np. klej fibrynowy). <u>Leczenie ostrych krwawień:</u> - rekombinowany FVIIa zaleca się w przypadku ostrych krwawień u pacjentów z wysokim mianem inhibitora i / lub dobrze odpowiadających na bodziec antygenowy FVIII - nie było dostępnych badań z danymi dotyczącymi skuteczności dużych dawek FVIII u pacjentów z obecnością inhibitora. Dlatego zalecenia do jego stosowania są oparte jedynie w drodze konsensusu. Opinie ekspertów wskazują, że stosowanie wysokich dawek czynnika FVIII nie powoduje działań niepożądanych.</p>
WFH (Kanada) 2005 [18]	Hemofilia A i B	Pojedyncza dawka czynnika VIII lub czynnika IX (10 jμm/kg) może być wystarczająca, aby zatrzymać krwawienie w przypadku chorych na hemofilie A i B.
Prescrire (Francja) 1995 [94]	Hemofilia A	<p>W leczeniu hemofilii A stosuje się dwa rodzaje koncentratów cz. VIII: wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne), wytwarzane metodami inżynierii genetycznej z kultur komórek zwierzęcych (koncentraty rekombinowane). <u>Recombinate</u> (rekombinowany FVIII) jest używany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie powinien być stosowany w leczeniu choroby von Willebranda. Dostępność koncentratu czynnika VIII (potwierdzona skuteczność i bezpieczeństwo) jest konieczna dla zapewnienia odpowiedniej opieki dla pacjentów z hemofilią A o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, ponieważ jest to jedyny sposób zapobiegania lub leczenia krwawień. Należy uznać, że skuteczność rekombinowanych koncentratów cz. VIII jest potwierdzona. Natomiast skuteczność rekombinowanego cz. VIII nie została bezpośrednio porównana do czynnika VIII z osocza ludzkiego. Działania niepożądane związane ze stosowaniem rekombinowanego czynnika VIII są nieliczne, zwłaszcza, jeśli brak u pacjenta reakcji nietolerancji na białko zwierzęce oraz w przypadku, gdy białko nie jest zanieczyszczone. W porównaniu z koncentratami czynnika VIII przygotowanymi z osocza ludzkiego, wielką zaletą rekombinowanego czynnika VIII jest niższe ryzyko spowodowania transmisji ludzkich wirusów (wirus zapalenia wątroby typu A – HAV, parwowirusy). Zarówno pprodukt Recombinate jak i Kogenate stanowią rozsądną metodę leczenia pierwszej linii chorych na umiarkowaną – ciężką hemofilię A. Skuteczność tych dwóch leków jest podobna.</p>

7.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 76. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 2010 [54]	Hemofilia A	<p><u>Zalecenia:</u> W leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzone zaburzenie krwawienia spowodowane brakiem czynnika krzepnięcia VIII) stosuje się produkty zawierające substancję czynną - octocog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII), w tym: Advate, Kogenate Bayer, Octanate, Helixate NexGen. Ponadto powyższe preparaty dla niektórych wskazań są finansowane na zasadzie off-label.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Hemofilia jest chorobą związaną z niedoborem czynnika VIII lub IX objawiającą się silnym krwawieniem. Powtarzające się hospitalizacje związane z krwawieniem tkanek oraz każde drobne inwazyjne zabiegi (np. ekstrakcja zęba) powodujące obfite krwawienia uzasadniają zwolnienie świadczeniobiorcy z opłat za terapię dostępnymi koncentratami, prowadzącą do zmniejszenia lub/i zniwelowania stanów krwawienia.</p>

7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 77. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Australia	RCHM 2012	+			Recombinate U250, U500, U1000 w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
	USA	MASAC 2011	+			Koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
	Wielka Brytania	BCSH 2011	+			rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B u noworodków
	Wielka Brytania	BCSH 2010	+			W celu zapobiegania krwawieniom i innym krwawieniom dostawowym u dzieci z ciężką postacią hemofilii A zaleca się wlewy z koncentratu czynnika VIII.
	Niemcy	GMA 2009	+			Koncentraty czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A
	Polska	PTHT 2008	+			W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: - koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza oraz wytwarzane metodami inżynierii genetycznej
	Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Finlandia, Holandia, Dania	EHAD 2008	+			koncentraty czynnika VIII lub IX leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B
	Polska	WUM 2008	+			Koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A z/bez inhibitora
Wielka Brytania	UKHCDO 2008	+			W przypadku Hemofilii A rekombinowany FVIII (rFVIII) jest leczeniem z wyboru	

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Hiszpania	RFVE 2008	+			Rekombinowane koncentraty poprawiły profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych na hemofilię A i B w porównaniu do produktów osoczo pochodnych
	Australia	AHCDO, AHTA 2006	+			Hemofilia A, bez lub z obecnością inhibitora, dostępne produkty: rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII
	Kanada	WFH 2005	+			Pojedyncza dawka czynnika VIII lub czynnika IX może być wystarczająca, aby zatrzymać krwawienie w przypadku hemofilii A i B.
	Francja	Prescrire 1995	+			W leczeniu hemofilii A stosuje się dwa rodzaje koncentratów cz. VIII: koncentraty osoczo pochodne i koncentraty rekombinowane
	Francja	HAS 2010	+			Preparaty: Advate, Kogenate Bayer, Octanate, Helixate NexGen rekomendowane w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A

8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 78. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Rejestracja (tak/nie)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	NIE	-	-	-
Belgia	NIE	NIE	-	-	-
Bułgaria	NIE	NIE	-	-	-
Cypr	NIE	NIE	-	-	-
Czechy	TAK	TAK	100%	przepisywany wyłącznie przez hematologów	brak
Dania	NIE	NIE	-	-	-
Estonia	NIE	NIE	-	-	-
Finlandia	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak
Francja	NIE	NIE	-	-	-
Grecja	TAK	TAK	100%	tylko w szpitalach	brak
Hiszpania	TAK	TAK	100%	tylko w szpitalach	brak
Holandia	NIE	NIE	-	-	-
Irlandia	NIE	NIE	-	-	-

Kraj	Rejestracja (tak/nie)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Islandia	NIE	NIE	-	-	-
Litwa	TAK	TAK	100%	tylko za zezwoleniem Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych	brak
Luksemburg	NIE	NIE	-	-	-
Liechtenstein	NIE	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	NIE	-	-	-
Malta	NIE	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak
Norwegia	NIE	NIE	-	-	-
Portugalia	TAK	NIE	-	-	-
Rumunia	TAK	TAK	100%	Narodowy Program Leczenia Hemofilii	brak
Słowacja	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak
Słowenia	NIE	NIE	-	-	-
Szwajcaria	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak
Szwecja	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak
Węgry	TAK	TAK	100%	tylko w szpitalach	brak
Wielka Brytania	NIE	NIE	-	-	-
Włochy	TAK	TAK	100%	brak szczególnych warunków i ograniczeń	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Recombinate (octocog alfa) jest zarejestrowany w 12 krajach UE i EFTA (Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu) (na 30 dla których informacje przekazano), natomiast finansowany jest w we wszystkich krajach UE i EFTA w których jest dopuszczony do obrotu. Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością ze środków płatnika publicznego. W niektórych krajach (Węgry, Hiszpania, Grecja) finansowanie Recombinate (octocog alfa) jest ograniczone do leczenia szpitalnego, na Litwie lek może być finansowany tylko za zezwoleniem Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych, natomiast w Rumunii lek jest finansowany w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. W żadnym z krajów w których lek jest finansowany ze środków publicznych nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Rozpatrywany lek jest zarejestrowany i finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (Czechy, Litwa, Słowacja, Węgry), a w 2 pozostałych (Estonia, Łotwa) nie jest dopuszczony do obrotu (a więc nie jest również finansowany ze środków publicznych). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100 % odpłatnością. Na Węgrzech finansowanie Recombinate (octocog alfa) jest ograniczone do leczenia szpitalnego, natomiast na Litwie lek może być finansowany tylko za zezwoleniem Narodowego

¹ Na podstawie danych publ kowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych. W żadnym z ww. krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

9. Opinie ekspertów

Tabela 79. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Recombinate w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Recombinate jest rekombinowanym koncentratem czynnika VIII stosowanym w leczeniu chorych na hemofilię A, jako leczenie substytucyjne; jest preparatem I generacji, tzn. zawierającym albuminę ludzką do stabilizacji cz.VIII; jest preparatem skutecznym, bezpiecznym, dobrze tolerowanym przez chorych	Nie znam powodów dla których nie powinna być finansowana	Preparat powinien być dopuszczony do leczenia dzieci chorych na hemofilię A w ramach programu terapeutycznego NFZ; jest najmniej doskonałym wśród preparatów rekombinowanych ze względu na zawartość albuminy używanej do stabilizacji cz.VIII w porównaniu do preparatów II i III generacji, jednakże technologia jest bardziej zaawansowana, niż produktów osoczopochodnych; teoretyczne zagrożenie przeniesieniem cząstek zakaźnych i wirusów w tym preparacie jest znikome, jednakże aktualnie również preparaty osoczopochodne są bezpieczne pod tym względem; Doniesienia o większej częstotliwości występowania inhibitorów cz.VIII w porównaniu do preparatów osoczopochodnych, dotyczą wszystkich generacji koncentratów rekombinowanych, wymagają dalszych badań o tej samej metodyce i nie mają charakteru zanmienności statystycznej
	Recombinate (octocog alfa) jest rekombinowanym koncentratem czynnikiem krzepnięcia VIII. Lek zaliczany jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia pierwszej generacji tzn. zawiera w swoim składzie albuminę jako stabilizator. Stosowany jest jako opcja terapeutyczna (obok osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia) w leczeniu substytucyjnym hemofilii A. Jak wykazuje dotychczasowe doświadczenie Recombinate jest lekiem skutecznym w leczeniu hemofilii A (skuteczność rekombinowanych czynników krzepnięcia jest taka sama jak preparatów osoczopochodnych). Profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia Recombinate są dobre.	podałem w p. 1 lek powinien być dostępny do leczenia chorych na hemofilię A, a więc finansowany ze środków publicznych. Aktualny stan wiedzy i uzyskane doświadczenie w jego stosowaniu nie wskazują, aby istniały jakiegokolwiek argumenty merytoryczne ograniczające dostępność tego leku (finansowanie ze środków publicznych).	W mojej opinii stosowanie i finansowanie stosowania Recombinate w tej grupie wiekowej chorych na hemofilię A w ramach programu terapeutycznego NFZ; jest uzasadnione. Lek aktualnie należy już do „starszych, mniej doskonałych rekombinowanych czynników krzepnięcia tzw. I generacji (rekombinowane czynniki krzepnięcia zostały wprowadzone na świat do użytku na początku lat 90. ubiegłego wieku i obecnie jest już opracowany produkt IVgeneracji, w którym rekombinowany czynnik VIII jest wolny od dodatku białek ludzkich i zwierzęcych i chromatograficznie zgodny z naturalnym, osoczopochodnym czynnikiem VIII). Recombinate był pierwszym wyprodukowanym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII i w swym składzie zawierał białko pochodzenia ludzkiego- albuminę co mogło budzić obawy o możliwość przeniesienia biologicznych czynników chorobotwórczych. Ryzyko transmisji tych czynników wraz z preparatem Recombinate

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>z powodu obecności ludzkiej albuminy jest jednak niezwykle małe.</p> <p>Podnoszona kwestia częstszego występowania inhibitora (przeciwciała skierowanego przeciwko czynnikowi VIII) w trakcie leczenia rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia w porównaniu do leczenia czynnikami osoczopochodnymi jest nadal dyskusyjna i wymaga przeprowadzenia dobrze skonstruowanych prób klinicznych.</p>
	<p>Recombinate są preparatami rekombinowanymi czynnika VIII generacji I., a więc stabilizowanych ludzką albuminą. Niektóre badania wskazują na mniejsze ryzyko zakażenia Prarovirusem B19 w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie preparatami rekombinowanymi czynników krzepnięcia. Dlatego wydaje się, że preparaty rekombinowane mogą być bezpieczniejsze przy długotrwałym stosowaniu, ale dopiero III generacja preparatów, produkowana bez udziału białek ludzkich i zwierzęcych jest w pełni bezpieczna. Drugim argumentem za stosowaniem czynników rekombinowanych jest nasilający się problem z podażą czynników osoczopochodnych, co może skutkować brakiem regularnych dostaw w przyszłości.</p>	<p>Podstawowym problemem jest wyższa cena czynników rekombinowanych w porównaniu do czynników osoczopochodnych. Ponadto na podstawie niektórych dotychczasowych analiz wydaje się, że częstość występowania inhibitora jest wyższa u pacjentów stosujących rekombinowane czynniki w porównaniu do chorych stosujących czynniki osoczopochodne. Inne badania nie potwierdzają tych obserwacji.</p>	<p>Rekombinowane czynniki krzepnięcia uzyskiwane na drodze biotechnologicznej nie różnią się istotnie farmakologicznie od czynników osoczowych. Zaletą ich miałyby być mniejsze ryzyko zakażeń, ale stabilizacji rekombinowanych czynników I generacji są stosowane albuminy ludzkie, a w produkcji czynników II generacji stosowane są podłoża z ludzkimi albuminami. Dopiero czynniki rekombinowane III generacji nie zawierają żadnych dodatków z ludzkiego osocza i można mówić o pełnym bezpieczeństwie, przynajmniej w zakresie tych czynników, które obecnie znamy (przy ich produkcji wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne mysie, które są potencjalnym źródłem mysich wirusów). Recombinate są preparatami rekombinowanymi czynnika VIII I generacji, a więc stabilizowanych ludzką albuminą. Niektóre badania wskazują na mniejsze ryzyko zakażenia Prarovirusem B19 w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie preparatami rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia. Dlatego zasosowanie preparatów Recombinate będzie zbliżone do oceny czynników osoczopochodnych lub gdy będą trudności z uzyskaniem odpowiedniej ilości czynników osoczopochodnych dla zabezpieczenia wszystkich potrzeb pacjentów z hemofilią w Polsce. Należy przy tym brać pod uwagę prawdopodobieństwo większej częstości występowania inhibitorów.</p>

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.06.2012 r., znak MZ-PLA-460-15665-1/EM/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją oraz ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych: Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Wskazania refundacyjne ujęte we wniosku dla produktów leczniczych Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU, (octocog alfa) to:

- „pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia;
- wtórna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku życia;
- zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest złożenie centralnego dostępu żylnego.”

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B”. W ramach ww. projektu programu lekowego produkty Recombinate 1000 IU, 500 IU, 250 IU (octocog alfa) mogłyby być stosowane w:

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień:

- „1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”
- „1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

- „2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”
- „2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.”

Aktualnie obowiązujący program „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B” nie przewiduje możliwości wykorzystania koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji w ww. punktach.

W związku z przedłożeniem przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Uzupełnione analizy Ministerstwo Zdrowia przekazało w dniu 10.08.2012r. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne.

Problem zdrowotny

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

Hemofilia A jest związanym z płcią dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, które jest spowodowane obniżeniem poziomu czynnika VIII: w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub w skutek powypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia substytucyjna polegająca na uzupełnianiu niedoborowego czynnika krzepnięcia poprzez

infuzje dożylnie koncentratu cz. VIII, powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasową korektę niedoboru czynnika i skłonności do krwawień.

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

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

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

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn. Częstość występowania w Polsce wynosi 7/100 tys. Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii do 1 lipca 2011 r. w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4 277 pacjentów, w tym 2 216 chorych na hemofilię A. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% spośród wszystkich przypadków hemofilii A. Z danych Narodowego Centrum Krwi (dane do lipca 2012r.) wynika, że populacja osób <18 r.ż. kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami czynnika VIII to 550 dzieci z różną postacią hemofilii A oraz 83 dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora.

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A stosuje się: liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne); liofilizowane koncentraty cz. VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane); 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę oraz leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.

Alternatywne technologie medyczne

Recombinate – grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: VIII czynnik krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD02 zawiera rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia (octocog alfa). Octocog alfa jest oczyszczonym białkiem składającym się z 2332 aminokwasów. Posiada ono sekwencję aminokwasową porównywalną z czynnikiem VIII, a modyfikacje posttranslacyjne tego białka są podobne jak cząsteczki izolowanej z osocza. Rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia jest glikoproteiną produkowaną przez modyfikowane w drodze inżynierii genetycznej komórki ssacze, pochodzące z linii komórek jajanika chomika chińskiego. Po podaniu, w krążeniu pacjenta chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Obecnie Recombinate nie jest finansowany ze środków publicznych.

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią A, należą koncentraty osoczopochodne oraz koncentraty rekombinowane. Wśród koncentratów cz. VIII stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Advate, Kogenate Bayer – rekombinowane koncentraty czynnika VIII, grupa limitowa 1090.1, „Factor VIII coagulationis humanus recombinate” oraz Beriate, Immunate Baxter, Octanate – osoczopochodne koncentraty czynnika VIII, grupa limitowa 1090.2, „Factor VIII coagulationis humanus”. Wszystkie ww. produkty znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są we wskazaniu: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” bezpłatnie.

Skuteczność kliniczna

Kryteria włączenia do analizy Wnioskodawcy spełniło 64 badań – w tym w trzech badaniach oceniano po dwa preparaty bez ich bezpośredniego porównania (Recombinate i Kogenate Bayer: *Gouw 2007*; Recombinate i Advate: *Zhang 2011*, *Gomperts 2004*). Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie Wnioskodawcy głównie pochodzą z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym opisy serii przypadków. Spośród 64 badań klinicznych, tylko w jednym bezpośrednio porównywano preparaty Recombinate oraz Kogenate (u dorosłych pacjentów w wieku >18 r.ż.) – *Brackmann 1993*. Poza tym nie odnaleziono badań (w tym brak badań RCT)

umożliwiających ocenę efektywności Recombinate w porównaniu z innymi koncentratami czynnika VIII w populacji dzieci (wiek <18 r.ż.) z hemofilią A.

Spośród 64 badań włączonych do analizy 13 dotyczyło preparatu Recombinate, w tym: dwa badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Brackmann 1993* – poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, *Gouw 2007* – poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne, retrospektywne); dwa badania opisowe – seria przypadków, badanie pretest/posttest (*Negrier 2001* – prospektywne, *Kempton 2006* – retrospektywne); pięć badań opisowych – seria przypadków, badanie posttest: (*Rocino 2006*, *Rocino 2001*, *Rothschild 1998* – prospektywne, *White 1997* – prospektywne, *Bray 1994* – prospektywne) oraz cztery badania opisowe – inne badanie grupy pacjentów (*Zhang 2011* – prospektywne, *Fukutake 2005* – postmarketingowe, *Gomperts 2004* – rejestr ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa, *Yoshioka 2004* – postmarketingowe). Spośród ww. w pięciu oceniano skuteczność preparatu Recombinate w populacji dzieci (wiek <18 r.ż.): *Gouw 2007*, *Bray 1994*, *Kempton 2006*, *Rocino 2001*, *Rothschild 1998*.

W pozostałych badaniach populację pacjentów stanowiły w większości osoby dorosłe w wieku >18 r.ż. W badaniach, w których włączono populację dzieci i dorosłych wyniki przedstawiono łącznie dla obu populacji, tym samym brak możliwości wnioskowania oceny skuteczności preparatu wyłącznie w populacji dzieci.

Ponadto, 19 badań dotyczyło oceny efektywności preparatu Advate, 24 oceny preparatu Kogenate Bayer. Preparaty zawierające osoczowy czynnik VIII oceniane były w 11 badaniach – 1 badanie dotyczyło preparatu Immunate, a 10 badań preparatu Octanate.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją (*ESPRIT 2010*: dzieci w wieku 1-7 lat oraz *Manco-Jonson 2007*: dzieci w wieku <30 mies. – wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją w schemacie grup równoległych, brak zaślepienia); ukierunkowanych na ocenę porównawczą profilaktyki i leczenia doraźnego dzieci (<18r.ż.) z hemofilią A. W badaniu ESPRIT przez pierwszy okres badania stosowano Rekombinate, natomiast później Advate. Z kolei w badaniu *Manco-Jonson 2007* stosowano Kogenate Bayer i Kogenate.

Oceniane efekty zdrowotne obejmowały skuteczność preparatów w: profilaktyce długoterminowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka preparatu); profilaktyce okołozabiegowej krwawień (skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, liczba krwawień, dawka preparatu); leczeniu doraźnym krwawień (skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka preparatu); leczeniu indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) (poziom inhibitora po zakończeniu ITI, maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, liczba skutecznych ITI).

Recombinate: (populacja dzieci i dorosłych): nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Recombinate w profilaktyce długoterminowej. Leczenie doraźne preparatem Recombinate pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą odpowiedź hemostatyczną w 91% interwencji wg opinii badacza oraz w trakcie 92% interwencji w ocenie pacjenta. Do opanowania większości krwawień (96%) wystarczające było podanie 1 lub 2 iniekcji preparatu. W profilaktyce okołozabiegowej Recombinate pozwalał na uzyskanie odpowiedzi hemostatycznej w stopniu dobrym lub doskonałym w trakcie 98% zabiegów, a jednocześnie zapobiegał nadmiernej utracie krwi (wyższej niż przewidywana dla danego zabiegu) podczas wszystkich 100% procedur. Recombinate indukuje tolerancję immunologiczną u około 85,7% pacjentów, a mediana czasu potrzebnego do uzyskania tego efektu wynosiła 6 miesięcy.

Recombinate (populacja dzieci <18r.ż.)

Profilaktyka okołozabiegowa: wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej preparatu Recombinate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej przedstawiono w jednym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (*Bray 1994*). Odsetek odpowiedzi hemostatycznych uznanych za doskonałe wyniósł 90%. Łącznie w badaniu opisano zastosowanie Recombinate w profilaktyce okołozabiegowej w trakcie 10 procedur interwencyjnych. W przypadku większości z nich (9 interwencji) odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą. Wyniki dotyczące liczby krwawień okołozabiegowych przedstawiono również w badaniu *Bray 1994*. U siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 procedur inwazyjnych, wymagających zastosowania profilaktyki okołozabiegowej. W 1 przypadku wystąpiło krwawienie w okresie pozabiegowym pomimo stosowanej interwencji.

Leczenie doraźne: wyniki dotyczące liczby krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego przedstawiono w badaniu *Bray 1994*. W 2-letnim okresie obserwacji u 75 pacjentów odnotowano łącznie 810 epizodów, z czego do opanowania większości z nich (92%) wystarczyło podanie nie więcej niż 2 infuzji Recombinate. Raportowano także liczbę infuzji Recombinate zastosowanych w leczeniu doraźnym. Przy dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 7,3 roku, u 75 pacjentów zastosowano 8444 infuzje preparatu Recombinate podczas 3592 epizodów krwawienia, co daje 2,35 infuzji na leczenie jednego zdarzenia.

Indukcja tolerancji immunologicznej: poziom inhibitora po zakończeniu ITI oceniano w 1 badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. W badaniu Rothschild 1998 przedstawiono wyniki dotyczące poziomu inhibitora po zakończeniu ITI. Wyniki badania wskazują, że u 3 z 8 pacjentów osiągnięto tolerancję immunologiczną, a tym samym poziom inhibitora obniżył się do wartości docelowych ($<0,6$ BU/ml). W dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, oceniano maksymalny poziom inhibitora w trakcie ITI. W jednym badaniu u żadnego pacjenta maksymalny poziom inhibitora nie przekroczył 10 BU/ml (Rocino 2001), natomiast w drugim odsetek pacjentów z poziomem inhibitora nieprzekraczającym 10 BU/ml mieścił się w granicach od 60% do 70% (Rothschild 1998). Czas trwania ITI do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej oceniano w badaniu Rocino 2001. Mediana czasu trwania ITI do osiągnięcia tolerancji immunologicznej wynosiła 6 miesięcy (2-8 miesięcy). Liczbę skutecznych ITI oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Rocino 2001, w którym mediana okresu interwencji wynosiła 8 miesięcy (zakres 2-24 miesięcy), u wszystkich pacjentów ITI zakończyła się sukcesem. W badaniu Rothschild 1998 spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli indukcję tolerancji immunologicznej, dwóch osiągnęło pełną tolerancję, a 1 częściową tolerancję, podczas gdy pozostali nadal otrzymywali Recombinate w ramach ITI. Podsumowując, spośród ogólnej liczby 15 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach, pełną tolerancję za pomocą preparatu Rekombinate uzyskano u 14 pacjentów, natomiast częściową u 1 pacjenta.

Recombinate vs Kogenate (populacja dorosłych >18 r.ż.): w badaniu Brackmann 1993, 7 pacjentów stosowało profilaktykę preparatem Recombinate, a 5 pacjentów profilaktykę preparatem Kogenate. W trakcie 2-letniego okresu obserwacji u pacjentów z grupy Recombinate stwierdzono 161 krwawień, natomiast w grupie Kogenate 169 epizodów. Wszyscy pacjenci niezależnie od rodzaju otrzymywanej interwencji doświadczali co najmniej jednego epizodu krwotocznego. U 7 pacjentów z grupy Recombinate zastosowano 1,662 milionów jednostek [IU], natomiast u 5 pacjentów z grupy Kogenate 0,67 miliona jednostek [IU]. W badaniu zużyto łącznie 68 tys. IU Recombinate na zabezpieczenie 4 zabiegów (2 małe interwencje ortopedyczne, nakłucie otrzewnej i rektoskopia) u 4 pacjentów oraz 3 tys. IU Kogenate u 1 pacjenta na zabezpieczenie pojedynczego zabiegu (ekstrakcja zęba). W leczeniu doraźnym liczba zastosowanych jednostek Recombinate (572 000 IU) była mniejsza niż liczba jednostek wykorzystanych w trakcie terapii Kogenate (1 148 000 IU). W żadnym przypadku nie podano informacji o poziomie istotności dla zaobserwowanej różnicy.

Profilaktyka długoterminowa vs leczenie doraźne – Advate/Recombinate lub Kogenate Bayer/Kogenate (populacja dzieci <18 r.ż.): w dwóch badaniach z randomizacją (ESPRIT, Manco-Jonson 2007) wykazano, że u dzieci z hemofilią A profilaktyka długoterminowa w porównaniu z leczeniem doraźnym przyczynia się do redukcji częstości krwawień oraz ryzyka wystąpienia artropatii hemofilowej. Stosowanie profilaktyki długoterminowej Recombinate lub Advate zamiast leczenia doraźnego istotnie statystycznie (i.s.) przyczynia się do redukcji średniej liczby krwawień przypadających na pacjenta (37,9 vs 82,4; $p<0,05$), w tym również krwawień dostawowych (5,0 vs 24,9; $p<0,05$). Dodatkowo znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia artropatii hemofilowej [RR = 0,39 (95%CI: 0,19; 0,80)]. Stosowanie profilaktyki za pomocą Kogenate lub Kogenate Bayer zamiast leczenia doraźnego i.s. przyczynia się do redukcji średniej rocznej częstości krwawień przypadających na pacjenta (3,27 vs 17,69; $p<0,001$), w tym również krwawień dostawowych (0,63 vs 4,89; $p<0,001$). W grupie otrzymującej profilaktykę i.s. mniejszy był również odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi w obrębie stawów w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (7% vs 45%; $p = 0,002$).

Kogenate Bayer (populacja dzieci i dorosłych): nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności hemostatycznej Kogenate Bayer w profilaktyce długoterminowej. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,8 do 4,8 epizodów na rok. Krwawienia dostawowe stanowiły 70% wszystkich epizodów krwotocznych, natomiast najczęstszą przyczyną krwawień były urazy (55%). W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną preparatu Kogenate Bayer określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 93% zabiegów. W profilaktyce okołozabiegowej Preparat Kogenate Bayer prowadził do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w trakcie 96% procedur, a krwawienia pozabiegowe towarzyszyły 5% wykonanych zabiegów. ITI została określona jako skuteczna u 67% pacjentów, a mediana czasu do jej osiągnięcia wynosiła 17 miesięcy.

Advate (populacja dzieci i dorosłych): preparat Advate stosowany w ramach profilaktyki długoterminowej prowadzi do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej u 94% pacjentów. Wskaźnik częstości krwawień wahał się od 0,99 do 6,4 epizodów na rok. Najczęściej występowały krwawienia dostawowe (51%) i domięśniowe (31%). Najczęstszą przyczynę krwawień stanowiły urazy (45% ogółu zdarzeń). W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Advate określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 75 - 100% zabiegów, przy czym w większości badań wskaźnik ten przekraczał 90%. Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną dobrą lub doskonałą wynosił 97%, natomiast odsetek pacjentów, którzy uzyskiwali wyłącznie odpowiedzi doskonałe lub dobre oszacowano na 95%. Do opanowania większości zdarzeń (90,1%) wystarczyły 1 lub 2 infuzje Advate. W profilaktyce okołozabiegowej preparat Advate przyczyniał się do uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej w przypadku zdecydowanej

większości procedur (91 – 100% w zależności od czasu oceny). Zaledwie w przypadku 5% pacjentów utrata krwi była wyższa od przewidywanej. ITI została określona jako skuteczna u 72% pacjentów, a mediana czasu do jej osiągnięcia około 4 miesiące.

Octanate (populacja dzieci i dorosłych): stosowany w profilaktyce długoterminowej prowadzi do uzyskania doskonałej odpowiedzi hemostatycznej u 99,9% pacjentów. W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Octanate określono jako doskonałą w przypadku 99,7% epizodów krwawienia. W profilaktyce okołozabiegowej z zastosowaniem preparatu Octanate odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą w 100% przypadków. Nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych, nie było również konieczności dodatkowych infuzji preparatu. ITI została określona jako skuteczna u 79% pacjentów, a średni czas do jej uzyskania wynosił niespełna 3 miesiące.

Immunate (populacja dzieci i dorosłych): w okresie trwania profilaktyki krwawienia odnotowano u 45% pacjentów. W leczeniu doraźnym skuteczność hemostatyczną Immunate oceniono tylko w przypadku krwawień dostawowych. Ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w przypadku 96% lub 99% krwawień w zależności od zastosowanej skali. W odnalezionym badaniu nie raportowano danych odnośnie skuteczności preparatu Immunate w profilaktyce okołozabiegowej, jak również w ITI.

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

Bezpieczeństwo stosowania

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

Recombinate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały średnio u 6,8% pacjentów stosujących preparat Recombinate (6,25 epizodu na pacjenta). Inhibitory występowały u około 10,3% pacjentów. Wśród działań niepożądanych potencjalnie związanych z przyjmowaniem Recombinate zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych odnotowano: bóle głowy, lekkie zaczerwienie w połączeniu z nudnościami, infekcje rany pooperacyjnej, infekcje w miejscu wkłucia, kichanie, krwawienie z nosa, krwiak w miejscu wkłucia, nieżyt nosa, powiększenie węzłów karkowych, nudności, pokrzywka, przetrwałe graniczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podobojczykowych, wysypka rumieniowa, wytworzenie przeciwciał igm, wytworzenie przeciwciał przeciwko surowiczej albuminie wołowej, zawroty głowy, zmęczenie, ból w kolanie po podaniu leku.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem Recombinate występujących często należy wyróżnić: zaburzenia ze strony układu krwionośnego i limfatycznego (wytworzenie inhibitora dla czynnika VIII), inne (dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, reakcje miejscowe w miejscu wkłucia). Z kolei wśród działań niepożądanych występujących niezbyt często: reakcje alergiczne wynikające z nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyniowy, hipotensja, ostre zaburzenia oddechowe), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), infekcje/infestacje, zaburzenia ze strony tkanki łącznej, w tym kostnej i mięśniowej (bóle kończyn), zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, drżenie, utrata przytomności, bóle głowy, parestezje), zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia (bóle gardła i krtani, duszność, kaszel), zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej (wzmószona potliwość, świąd, wysypka grudkowa), zaburzenia naczyniowe (krwawienie z nosa, rumień na twarzy, krwiak, hipotensja, błądź, ochłodzenie dystalnych części kończyn).

Recombinate vs Kogenate (populacja dorosłych >18 r.ż.): Działania niepożądane odnotowano u 2 z 5 pacjentów w grupie Kogenate oraz u 1 z 7 pacjentów stosujących Recombinate. U pacjentów stosujących Kogenate występowały: reakcje skórne w miejscu iniekcji oraz podwyższony poziom transaminaz. W grupie pacjentów przyjmujących Recombinate stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych karkowych.

Profilaktyka długoterminowa vs leczenie doraźne – Advate/Recombinate lub Kogenate Bayer/Kogenate (populacja dzieci <18 r.ż.): najczęściej występowały działania niepożądane o charakterze lokalnym (wysypka, zaczerwienienia, infekcje w miejscu wkłucia) lub leżące u podłoża choroby (m.in. krwawienia dostawowe i domięśniowe).

Advate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane odnotowywano u 65% pacjentów (3,8 epizodu na pacjenta) stosujących ten preparat. Odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi wynosił około 6% (0,15 epizodów na pacjenta), natomiast inhibitory występowały u około 1%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Advate to: biegunka, błądź, ból brzucha, ból

głowy, ból stawów, ból w klatce piersiowej, drżenia, duszności, gorączka, grypa, infekcja wirusowa, krwawienie podczas usuwania drenu, krwawienie z rany pooperacyjnej, krwawk, krwawk śródstawowy, krwawk w okresie pooperacyjnym, łagodne zapalenie węzła chłonny w okolicy założenia cewnika obwodowego, migrena, nadmierne pocenie, nadreaktywność, nadwrażliwość, nudności, obrzęk w okolicy rany pooperacyjnej, osłabienie, podwyższone wartości testów wątrobowych, gorsza subiektywna ocena zabezpieczenia przed krwawieniami w porównaniu z wcześniejszymi terapiami, świąd, trzepotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym, uderzenia gorąca, umiarkowane obniżenie hematokrytu, uczucie zatkania nosa, wrzód dwunastniczy w okresie pooperacyjnym, wzrost poziomu inhibitora w stosunku do wartości początkowej, zaburzenia lękowe, zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, zaczerwienienie, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zapalenie krtni, zapalenie oka, zawroty głowy, zmęczenie, znaczny spadek poziomu osoczowego czynnika VIII.

Kogenate Bayer (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały u 18% pacjentów (0,9 epizodu na pacjenta), ciężkie działania niepożądane u 5% pacjentów (0,07 epizodów na pacjenta), a ryzyko wystąpienia inhibitora wynosiło ok. 2%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Kogenate Bayer to: ↑ poziomu cd4/cd8, ↑ poziomu antygenu cd4, ↑ poziomu trójglicerydów, ↓ poziom antygenu cd8, alergia (nie ciężka), artroplastyka kolana, biegunka, ból gardła i krtni, ból głowy, ból w klatce piersiowej, cewnikowanie żył, infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych, dolegliwości oddechowe, dolegliwości żołądkowe, zapalenie błony śluzowej żołądka, hyperestezja, infekcje związane z cewnikowaniem, katar, krwawienie lewej ręki podczas nakłucia, krwotok wątrobowy, lipotymia, łagodne zawroty głowy, łojotokowe zapalenie skóry, nadciśnienie, potliwość/nadmierna potliwość, niepokój, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obrażenia kończyn, ostre zapalenie jelit, reakcje alergiczne, spadek liczby płytek krwi, świąd, uczucie pieczenia twarzy, wymioty, wysypka, wysypka i świąd, wzrost miana inhibitora, zaburzenia smakowe, zakrzepica żylna w okresie pooperacyjnym, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie ucha zewnętrznego, zaparcia, zwichnięcie wyrostków stawowych kręgów szyjnych.

Octanate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały średnio u 37% pacjentów (4,7 epizodów na pacjenta), ciężkie działania niepożądane średnio u 45% pacjentów (1,46 epizodów na pacjenta), a częstość wystąpienia inhibitora wynosiła ok. 6%. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Octanate to: dreszcze, infekcja w miejscu wkłucia centralnego, komplikacje okołozabiegowe, obecność inhibitora fviii o wysokiej odpowiedzi, serokonwersja wirusa B19, serokonwersja HAV, serokonwersja HIV, serokonwersja HCV, serokonwersja HBV, serokonwersja wirusów, wysypka, zapalenie żył w miejscu wkłucia, złe samopoczucie / zmęczenie.

Immunate (populacja dzieci i dorosłych): działania niepożądane występowały średnio u 41% pacjentów. Spośród wszystkich 78 działań niepożądanych (1,4 epizodów na pacjenta), odnotowano 1 zdarzenie związane z leczeniem oraz 5 zdarzeń o charakterze ciężkim. Nie stwierdzono obecności inhibitora u żadnego z pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Działania niepożądane pojawiające się u pacjentów (dzieci i dorośli) stosujących Immunate to: reakcja w miejscu wkłucia oraz nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z terapią.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania preparatu Recombinate w porównaniu z [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wykonano analizę minimalizacji kosztów przy założeniu, że koncentraty krzepnięcia stosowane w hemofilii A nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ i MZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego (ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii – brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, wyniki z perspektywy płatnika są równe z wynikami ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów). W ramach analizy zestawiono dane kosztowe preparatów, jako jedyne koszty różniące pomiędzy terapiami i obliczono różnice pomiędzy kosztami terapii (wydatki inkrementalne). [REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Cena progowa

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy Wnioskodawcy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Recombinate u dzieci (<18. r.ż.) z hemofilią A. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 2013 roku.

Przy założeniach uwzględnionych w scenariuszu aktualnym analizy płatnik publiczny nie będzie ponosił wydatków na Recombinate w latach 2013 – 2015.

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie trzynaście pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania koncentratów rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII w leczeniu doraźnym i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w każdym wieku z hemofilią A: RCHM 2012, MASAC 2011, BCSH 2011, 2010, GMA 2009, PTHT 2008, EHAD 2008, WUM 2008, UKHCDO 2008, RFVE 2008, AHCDO, AHTA 2006, WFH 2005, Prescrire 1995. Jedynie w zaleceniach australijskich (RCHM 2012) wśród rekombinowanych czynników VIII wymieniany jest preparat Recombinate 250, 500, 1000 IU - zalecana dawka czynnika krzepnięcia w przypadku leczenia doraźnego krwawień: 40 j.m./kg/dzień lub dawka profilaktyczna hemofilii A: 20 j.m./kg/dzień.

W jednej odnalezionej rekomendacji dotyczącej finansowania (HAS 2010) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A zaleca się refundację produktów zawierających substancję czynną - octocog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII), w tym: Advate, Kogenate Bayer, Octanate, Helixate NexGen.

Status i warunki finansowania poza Polską

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Recombinate (octocog alfa) jest zarejestrowany i finansowany w 12 krajach UE i EFTA. Najczęściej lek jest finansowany ze 100 % odpłatnością. W niektórych krajach (Węgry, Hiszpania, Grecja) finansowanie Recombinate (octocog alfa) jest ograniczone do leczenia szpitalnego, na Litwie lek może być finansowany tylko za zezwoleniem Narodowego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych, natomiast w Rumunii lek jest finansowany w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. W żadnym z krajów w których lek jest finansowany ze środków publicznych nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka. Rozpatrywany lek jest zarejestrowany i finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Czechy, Litwa, Słowacja, Węgry), a w 2 pozostałych (Estonia, Łotwa) nie jest dopuszczony do obrotu (a więc nie jest również finansowany ze środków publicznych). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100 % odpłatnością.

11. Źródła

Piśmiennictwo

1. Abbuehl B, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Interim analysis of phase III prospective multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, immunogenicity, safety and efficacy of Immunate solvent detergent (Immunate S/D) in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(suppl 3):5-13.
2. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb.Haemost.* 2000; 83(6):811-816.
3. Adelaide Health Technology Assessment, University of Adelaide. Health Technology Assessment Unit, Australian Health Ministers' Advisory Council, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products [electronic resource] / [Adelaide Health Technology Assessment]. Barton, ACT : 2006. <http://www.nba.gov.au/pubs/pdf/fviii-gls-2006.pdf> (03.08.2012).
4. Aledort M, White II G, Rivar G. Ten-year follow-up of inhibitor induction in previously untreated patients (PUPs) on Recombinate. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; (104):abstract 4004.
5. Auerswald G, Bade A, 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.
6. Axelsen F, Miners A., Assessing the cost-effectiveness of primary prophylaxis for the treatment of severe haemophilia A. http://www.ispor.org/research_pdfs/36/pdf/PSY36.pdf (03.08.2012).
7. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE(R)). *Haemophilia*. 2011; 17(3):407-411.
8. Bacon CL, Singleton EE, White B, et al. Low incidence of factor VIII inhibitor development in the Dublin haemophilia a population following FVIII product switch 726. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):521.
9. Batllea J, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008; 19(5): 333-340. http://www.hemofilia.com/archivos/914_recomendaciones-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia-d-en-blood-coagulation-and-fibrinolysis.pdf (03.08.2012).
10. Baxter Healthcare Corporation. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A. clinicaltrials.gov.
11. Blanchette V, Shapiro A, Liesner R, et al. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM): pharmacokinetics, safety and efficacy in previously treated patients less than 6 years old. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.

12. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(8):1319-1326.
13. Blazek B, Ptoszkova H, Kuhn T. Four years of experience with administration of the recombinant factor VIII Advate(registered trademark) in children 681. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):510.
14. Brackmann H, Abshire T, Scharrer I, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-SF) during home treatment of patients with severe hemophilia A. *World Federation of Hemophilia.* 1998.
15. Brackmann HH, Aygören E, Scharrer I, et al. Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis.* 1993; 4(3):421-424.
16. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *The Recombinate Study Group. Blood.* 1994; 83(9):2428-2435.
17. Chalmers E et. al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation Guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. BCSH 2011 <http://www.bcshguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf> (03.08.2012).
18. Chandy M. Treatment options in the management of hemophilia in developing countries. *World Federation of Hemophilia (WFH). Treatment of Hemophilia 2005;* 37. http://www1.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/TOH37_Treatment_Dev_Countries_Add.pdf (03.08.2012).
19. Charakterystyka produktu leczniczego Advate 250
20. Charakterystyka produktu leczniczego Immunate Baxter 250, 500, 1000 <http://www.swiat-zdrowia.pl/leki/immunate-baxter-7641> (dostęp w dn. 03.08.2012).
21. Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate Bayer 250
22. Charakterystyka produktu leczniczego Octanate 100
23. Charakterystyka produktu leczniczego Octanate 50
24. Charakterystyka produktu leczniczego Recombinate 1000
25. Charakterystyka produktu leczniczego Recombinate 250
26. Charakterystyka produktu leczniczego Recombinate 500
27. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb.Haemost.* 2010; 8(1):83-89.
28. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy of secondary prophylactic versus on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia a with and without target joints 756. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):1128.
29. Delumeau JC, Ikegawa C, Yokoyama C, et al. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(1):32-37.
30. Den U, Mauser-Bunschoten EP, 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.
31. Di PJ, Smith M, Mannucci P, et al. ReFacto(R) and Advate(R): a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in patients with hemophilia A. *Transfusion.* 2006; 46:11a.
32. Di PJ, Smith MP, Klamroth R, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2007; 13(2):124-130.
33. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlal AS, et al. The relative burden of hemophilia on health related quality of life 759. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):808-809.
34. Epstein JD, Li-Mcleod JM, Yarlal AS. The impact of target joint development on health related quality of life for adult hemophilia A patients: Results from the pass study 767. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):809.
35. Epstein JD, Luu H, Yarlal AS, et al. The relative health-related quality of life burden of severe hemophilia A and the impact of target joint development 572. *Blood.* 2009; 114(22).
36. Erkki J.O. Soini. Advate is cost-effective investment in hemophilia A treatment when pathogens emerge . http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdf/PHM5.pdf (03.08.2012).
37. Erkki J.O. Soini. Positive Investment Interval ((PII)) and Payback Period ((PP)) offer different...A case of hemophilia A. http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdf/PHM15.pdf (03.08.2012).
38. Escuriola Ettinghausen C, Vdovin V, Zozulya N, et al. ITI with a VWF-stabilised FVIII concentrate in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis for ITI success: progress report on Octanate in the observational ObsITI study. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011.
39. European Association for Haemophilia and associated Disorders. European principles of haemophilia care. EAHAD 2008. http://www.ehc.eu/fileadmin/EU_parliament_Event/02-2009-01-27/European_Haemophilia_Principles_of_Care_manifesto_01.pdf (03.08.2012).

40. Ewenstein BM, Reininger AJ. Re: low incidence of factor VIII inhibitors in PUPs during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(5):e847-e848.
41. Fukutake K, Arai M, Inaba H, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2005.
42. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. Long-term clinical safety of Advate [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] among Japanese subjects: a two-year update of the post-authorization safety surveillance program.
43. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. The Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) program confirmed actual clinical safety and efficacy of recombinant plasma/albumin-free method factor VIII in Japan. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(SUPPL 2):1-970.
44. Fukutake K, Taki M, Hanabusa H, et al. Prophylaxis usage among different age groups with hemophilia in Japan: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) Studies. *Haemophilia*. 2010; 16(suppl 4):1-158.
45. Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):19-22.
46. Gomperts E, Ewenstein BM, O'Banion ME. Twelve month post licensure safety and efficacy data of Advate rFVIII PFM. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; 104:abstract 3090.
47. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693-4697.
48. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2006; 12(2):128-132.
49. Gruppo R, Bray G, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *Haemophilia: Clinical*. 1997.
50. Gruppo R, Chen H, Schroth P, et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (recombinate) in previously untreated patients (PUPs): A 7.3 year update. *World Federation of Hemophilia*. 1998;
51. Gruppo R, Collins P, Shapiro A, et al. Long-term clinical evaluation of safety, efficacy and immunogenicity of rFVIII plasma/albumin-free method (rAHF-PFM) in previously treated patients - final report. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
52. [REDACTED]
53. Haertel S, Zacharias C, Brackmann H, et al. Helixate Nexgen in the treatment of patients with hemophilia A: a long-term pharmacovigilance study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005;abstract 4091.
54. Haute Autorité de Santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (en dehors des thrombopathies constitutionnelles). HAS 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actulap_hemophilie_web.pdf (03.08.2012). http://medycynawiekurozwojowego.pl/pl/articles/item/18624/zasady_postepowania_wzakladaniu_cewnikow_centralnych_u_chorych_na_wrodzone_osoczowe_skazy_krwotoczne_doswiadczenia_wlasne
55. Jansen M, Klukowska A, Laguna P. Absence of inhibitor development in previously treated patients and a low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with Octanate. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
56. Ji-Yeon K. Economic evaluation of recombinant factor VIII products in treatment of haemophilia A in Korea.
57. Keeling, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to Treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) Guideline approved by The British Committee for Standards in Haematology. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x/pdf> (03.08.2012).
58. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(12):2576-2581.
59. Khair K, Baker K, Henderson L, et al. OctanateTM for immune tolerance in three children with resistant inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
60. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):412-421.
61. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):399-406.
62. Klukowska A, Laguna P, Belyanskaya L, et al. Octanate shows low inhibitor incidence in treatment of previously untreated patients with haemophilia A 173. *Haemophilia*. 2011; 17(2):356.
63. Klukowska A, Laguna P, Jansen M. Low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with octanate 684. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):373.

64. Klukowska A, Laguna P, Komrska V, et al. Low inhibitor incidence in previously untreated hemophilia A patients (PUPs) treated with Octanate(registered trademark) 356. *Haemophilia*. 2010; 16:37.
65. Klukowska A, Laguna P, Rawicz M. Zasady postępowania w zakładaniu cewników centralnych u chorych na wrodzone osoczowe skazy krwotoczne – doświadczenia własne. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2008, XII, 4, cz.II; 1126-1229. (dostęp w dn. 03.08.2012).
66. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb.Haemost.* 2005; 93(3):457-467.
67. Luboshitz J, Lubetsky A, Maas Enriquez M, et al. Clinical evaluation of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII during surgery. *Haemophilia*. 2006; 12(suppl 2).
68. Lusher JM, Kreuz W, Gazengel C, et al. Inhibitor formation monitoring in paediatric patients with severe hemophilia A receiving a second-generation of rFVIII concentrate formulated with sucrose. *Disorders of coagulation or fibrinolysis*. 1999.
69. Luu H, Kriukov A, Stephens D, et al. The safety and efficacy of ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (rAHF-PFM)] in routine clinical practice: results from post-authorization safety surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. *Hemophilia 2008 World Congress*.
70. [REDACTED]
71. Martinowitz U, Brenner B, Hoffmann R, et al. Pharmacokinetic evaluation, safety and efficacy of Octanate, a new double virus inactivated factor VIII concentrate. *Annals of hematology*. 2000; 79 Suppl 1:A77.
72. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(3):676-685.
73. Matsushita T, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Prospective advate immune tolerance registry (PAIR) in Japanese hemophilia A patients with inhibitors: An interim report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:469.
74. Michael Richards et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 2010;149: 498-507. (03.08.2012).
75. Miesbach W, Krekeler S, Alesci S. Efficacy and safety of Kogenate(registered trademark) Bayer in patients with haemophilia A during surgical procedures 379. *Haemophilia*. 2010; 16:38.
76. Ministerstwo Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Ujednolicony tekst Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Warszawa, wersja zaktualizowana na dzień 1 czerwca 2010 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b3&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=246&ma=015251> (dostęp w dn. 03.08.2012).
77. Ministerstwo Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa, wersja zaktualizowana na dzień 22 grudnia 2011r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/narodowy_program_leczenia_hom_22122011.pdf (dostęp w dn. 03.08.2012).
78. Mulcahy R, Walsh M, Scully MF. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2005; 11(3):208-215.
79. Musso R, Santagostino E, Faradji A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb.Haemost.* 2008; 99(1):52-58.
80. National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. NHF, Masac 2011 <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac190.pdf> (03.08.2012).
81. Negrier C, Lienhart A, Meunier S, et al. Surgeries in patients with haemophilia A performed with a continuous infusion of Recombinate. XVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2001;abstract P2568.
82. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Clinical efficacy and safety of Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (rAHF-PFM) for management of hemostasis. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia.
83. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(2):217-223.
84. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematologica*. 2008; 119(2):89-97.
85. Nemes L, Lissitchkov T, Klukowska A, et al. Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007; 13(1):9-11.

86. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia*. 2010; 16(6):866-877.
 87. Oldenburg J, Ivaskevicius V, Schroder J, et al. Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Thromb.Haemost.* 2006; 95(5):903-905.
 88. Oldenburg J, Petrini P, Faradji A, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Rec. FVIII-FS for the treatment of hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:370.
 89. Oldenburg J, Petrini P, Santagostino E, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Helixate(registered trademark) NexGen for the treatment of hemophilia A 378. *Haemophilia*. 2010; 16:36.
 90. Oldenburg J, Petrini P, Santagostino E, et al. Update of a long-term pharmacovigilance project: Helixate(registered trademark) NexGen for the treatment of hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
 91. Pismo z Narodowego Centrum Krwi z dn. 23.07.2012, znak NCK-WPZ/1515/94-MZ/RJ/12, zawierające dane dotyczące liczebności populacji chorych na hemofilię do 18 r.ż.
 92. Pismo z Narodowego Funduszu Zdrowia z dn. 23.07.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/075/0498/W/18369/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67 oraz koszty refundacji substancji czynnych stosowanych u chorych na hemofilię A i B.
 93. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(2):277-283.
 94. Prescrire. Facteur VIII recombinant. *La Revue Prescrire Juillet/Août 1995;15(153): 497-500.* <http://www.prescrire.org/fr/> (03.08.2012).
 95. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, et al. Immune tolerance induction in hemophilia a patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII (in fact): A retrospective non-interventional study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:118-119.
 96. Rocino A, Papa ML, Salerno E, et al. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001; 7(1):33-38.
 97. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica*. 2006; 91(4):558-561.
 98. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 80(5):779-783.
 99. Rothschild C, Scharrer I, Brackmann HH, et al. European data of a clinical trial with a sucrose formulated recombinant factor VIII in previously treated haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):10-14.
 100. Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia*. 2008; 14(2):281-286.
 101. Saez A, Bosh N, Boadas N, et al. Pharmacokinetics and acute tolerance of a double virus inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 1999; 5(4):260-265.
 102. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100(degrees)C heat after lyophilization 2220. *Transfusion*. 1997; 37(5):517-522.
 103. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2000; 6(6):614-618.
 104. Scharrer I. Experience with KOGENATE Bayer in surgical procedures. *Haemophilia*. 2002; 8 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):15-18.
 105. Schlenke P, Sibrowski W. Cross-Sectional Guidelines: Cutting Edge in Scientific Evidence and Practical Guidance. *Transfus Med Hemother* 2009; 36:351. (03.08.2012). http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4_Auflage_-_englisch_05.01.2011.pdf
 106. Shapiro AD, Santagostino E, Epstein JD, et al. Significant improvement in health-related quality of life with prophylaxis in severe hemophilia A: Results from the rAHF-PFM randomized, controlled prophylaxis study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:827.
 107. Shi J, Zhao Y, Wu J, et al. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII product for the treatment of previously treated patients with haemophilia A in China. *Haemophilia*. 2007; 13(4):351-356.
 108. Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, et al. Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A. *Int J Hematol*. 2000; 72(1):101-107.
-
110. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(3):429-434.

111. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. *Blood*. 2006; 108(12):3668-3673.
112. Spotts G, Luu H, Stephens D, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): Collecting real-world experience with plasma/albumin-free recombinant FVIII 733. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524.
113. Spotts G, Luu H, Wu L, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): An update 392. *Haemophilia*. 2010; 16:78.
114. Spotts GD, Luu H, Yamamoto L, et al. Prospective ADVATE immune tolerance induction registry (PAIR): Results of an interim analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:965-966.
115. Svirin P, Vdovin V, Shiller E, et al. Interim results of immune tolerance induction in children with an inhibitory form of hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
116. Szczeklik A, et al. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
117. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, et al. Safety and efficacy of high-purity concentrates in haemophiliac patients undergoing surgery by continuous infusion 2029. *Haemophilia*. 1999; 5(6):426-430.
118. Tagliaferri A, Rivolta G, Coppola A, et al. Prophylaxis versus on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study 740. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):819.
119. Tagliaferri A, Rivolta G, Feola G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study: Results at 3 years follow-up 385. *Haemophilia*. 2010; 16:124-125.
120. Tagliaferri A, Rivolta G, Mancuso G, et al. Prophylaxis vs. on-demand therapy through economic report (P.O.T.T.E.R.) study. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
121. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia*. 2010; 16(5):740-746.
122. Taki M, Fukutake K, Hanabusa H, et al. Post-authorization safety surveillance (PASS) program of antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method (RAHF-PFM) for Japanese hemophilia A patients 755. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1125.
123. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience of previously untreated patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method from post-authorization safety surveillance in JPN. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:468-469.
124. Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Clinical experience with Advate during the first 50 exposure days: data from two post-authorization safety surveillance (PASS) programs in Japan. *Haemophilia*. 2010; 16(suppl 4):1-158.
125. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(1):101-107.
126. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category 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.
127. Valentino L, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in subjects with severe or moderately severe hemophilia a: A multicenter, open-label, randomized, 2-arm, phase 4 clinical study of previously treated patients with Advate (antihemophilic factor [recombinant] plasma/albumin-free method) 120. *Pediatric Blood and Cancer*. 2011; 56(6):914.
128. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(3):718-726.
129. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
130. Vdovin V, Svirin P, Shiller E, et al. Immune tolerance therapy (ITI) in children with FVIII inhibitors: Progress report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:581.
131. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE (registered trademark) Bayer with Bio-Set (registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system 508. *Haemophilia*. 2010; 16(1):66-71.
132. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, et al. Postmarketing surveillance study of KOGENATE (registered trademark) Bayer with Bio-Set (registered trademark) in patients with haemophilia A: Evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120.
133. Vorobyev P, Borisenko O, Zozulya N, et al. Evaluation of QoL in the treatment of hemophilia A patients with inhibitors before and after ITI therapy with Octanate (registered trademark) 396. *Haemophilia*. 2010; 16:34.
134. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 77(4):660-667.
135. White GC et al. Definitions in Hemophilia: Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The Royal Children's Hospital Melbourne. *Clinical Practice Guidelines, RCHM 2012* http://www.rch.org.au/clinicalguide/cpg.cfm?doc_id=5209 (03.08.2012).
136. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie*

- zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 537-564 <http://pthit.pl/> (dostęp w dn. 03.08.2012).
137. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39 (3): 565-579 <http://pthit.pl/> (dostęp w dn. 08.03.2012).
138. Wong WY, Mamonov V, Hellman A, et al. Prophylaxis in hemophilia A: A multicenter, openlabel, randomized, phase 4 clinical study of antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (RAHF-PFM). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9:809-810.
139. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of plasma/albumin-free recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China: A 6 month compassionate use study 377. *Haemophilia.* 2010; 16:32-33.
140. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China. *International Society on Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(suppl 2):1-1204.
141. Yoshioka A, Fukutake K, Arai M, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinant) in previously treated patients with haemophilia A. 2004.
142. Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, et al. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia.* 2001; 7(3):242-249.
143. Young J, Liu H, Hsueh E, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with hemophilia A. *Haemophilia.* 2008; 14(suppl 2):1-120.
144. Young JH, Liu HC, Hsueh EJ, et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2009; 15(4):968-970.
145. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf (dostęp w dn. 08.03.2012).
146. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (dostęp w dn. 03.08.2012).
147. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2011; 17(2):191-195.
148. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Six-month clinical observation on safety and efficacy of a full-length recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2011; 17(3):538-541.
149. Zozulya N, Plyushch O, Vdovin V, et al. Immune tolerance induction with Octanate (registered trademark) in haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: Progress report on an ongoing prospective data collection 326. *Haemophilia.* 2010; 16:41.
150. Zozulya N, Plyushch O. Cost effectiveness analysis for Octanate (registered trademark) in ITI in comparison to NovoSeven (registered trademark) in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: Russian experience 390. *Haemophilia.* 2010; 16:40-41.
151. Zozulya NI. Treatment of haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: ITI with octanate (registered trademark) 762. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):1127-1128.
152. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *British Journal of Haematology.* 2002; 116(2):383-389.
153. Soucie JM, Siwak EB, Hooper WC, et al. Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation. *Transfusion.* 2004; 44(8):1179-1185.
154. Public statement. EMEA completes the review of the recombinant factor VIII products and inhibitor development. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500011389.pdf (dostęp w dn. 10.8.2012).
155. FDA: Summary of basics for Approval. Advate. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM093516.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).
156. FDA: Recombinate. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200911.pdf> (dostęp w dn. 10.8.2012).

157. FDA: Kogenate-FS.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214752.pdf> (dostęp w dn.10.8.2012).
158. Post-Approval Pediatric Adverse Event Review: Kogenate-FS.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM216302.pdf> (dostęp w dn.10.8.2012).
159. Berntorp E, et al. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. A Systematic Review. Swedish Council on Health Technology Assessment 2011.
160. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (Review). The Cochrane Collaboration 2011.
161. Lloyd Jones M, et al. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 464–520.
162. Franchini M, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012; 81: 82–93.
163. Iorio A, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8: 1256–65.

Korespondencja

1. Zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 5 czerwca 2012 r. o objęcie refundacją produktu leczniczego Recombinate 250, 500, 1000 IU w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
2. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 250 IU kod EAN 5909990083343_31 styczeń 2012.
3. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 250 IU kod EAN 5909990736973_31 styczeń 2012.
4. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 500 IU kod EAN 5909990083350_31 styczeń 2012.
5. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 500 IU kod EAN 5909990736980_31 styczeń 2012.
6. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 1000 IU kod EAN 5909990083398_31 styczeń 2012.
7. Wniosek refundacyjny dla Recombinate 1000 IU kod EAN 5909990736997_31 styczeń 2012.
8. Pismo z Narodowego Funduszu Zdrowia z dn. 23.07.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/075/0498/W/18369/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67 oraz koszty refundacji substancji czynnych stosowanych u chorych na hemofilię A i B.
9. Pismo z Narodowego Centrum Krwi z dn. 23.07.2012, znak NCK-WPZ/1515/94-MZ/RJ/12, zawierające dane dotyczące liczebności populacji chorych na hemofilię A i B do 18 r.ż.
10. Opinia eksperta z dnia 23 lipca 2012r. – ██████████
11. Opinia eksperta z dnia 27 lipca 2012r. – ██████████
12. Opinia eksperta z dnia 1 sierpnia 2012r. – ██████████
13. Pismo podmiotu odpowiedzialnego dla Recombinate z dn.16 sierpnia 2012 r. ws. wskazania tajemnicy przedsiębiorstwa w analizach Wnioskodawcy

12. Załączniki

Zal. 1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) – data dostępu: 29.06.2012

#16	Add	Search (#12) AND #15	1844
#15	Add	Search (#14) OR #13	14192
#14	Add	Search immunate OR octanate OR emoclot OR octavi OR plasma derived factor VIII OR plasma-derived factor VIII OR plasma derived factor 8 OR plasma-derived factor 8 OR plasma derived antihemophilic human factor VIII OR plasma-derived antihemophilic human factor VIII OR plasma derived antihemophilic human factor 8 OR plasma-derived antihemophilic human factor 8 OR plasma derived human factor 8 protein OR plasma derived human factor VIII protein OR plasma-derived human factor 8 protein OR plasma-derived human factor VIII protein OR pdhf 8 OR pdhf8 OR pdhf viii OR pdhfviii OR pdfviii OR pdf8[Title/Abstract]	1963
#13	Add	Search OR octocog alfa OR B02BD02 OR recombinante OR kogenate OR helixate OR recombinant human factor VIII protein OR recombinant human factor 8 protein OR recombinant antihemophilic human factor 8 OR recombinant antihemophilic human factor VIII OR rhfviii OR rhf viii OR rhf8 OR rhf	12632

8[Title/Abstract]		
#12	Add Search (((#3) OR #6) OR #9) OR #10) OR #11	61785
#11	Add Search coagulation factor VIII deficiency	1592
#10	Add Search coagulation factor 8 deficiency	2539
#9	Add Search (#8) AND #7	39346
#8	Add Search inherit* OR heredit* OR congenital*[Title/Abstract]	312454
#7	Add Search blood disease OR blood disorder OR blood disorders OR blood clotting disorder OR blood clotting disorders OR blood coagulation disorder OR blood coagulation disorders[Title/Abstract]	1027243
#6	Add Search (#5) OR #4	21700
#5	Add Search hemophilia	21673
#4	Add Search hemophilia OR hemophilias OR haemophilias OR haemophilia[Title/Abstract]	21700
#3	Add Search "Hemophilia A"[Mesh]	16353

Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – data dostępu: 29.06.2012

1	exp hemophilia A/	8729
2	(hemophilia or hemophilias or haemophilias or haemophilia).ti,ab,kw.	13040
3	hemophilia.af,ti.	19057
4	2 or 3	19453
5	(blood disease or blood disorder or blood disorders or blood clotting disorder or blood clotting disorders or blood coagulation disorder or blood coagulation disorders).ti,ab,kw.	1281
6	(inherit* or heredit* or congenital*).ti,ab,kw.	262860
7	5 and 6	239
8	coagulation factor 8 deficiency.af.	0
9	coagulation factor VIII deficiency.af.	5
10	1 or 4 or 7 or 9	19660
11	(octocog alfa or B02BD02 or recombinate or kogenate or helixate or recombinant human factor VIII protein or recombinant human factor 8 protein or recombinant antihemophilic human factor 8 or recombinant antihemophilic human factor VIII or rhfviii or rhf viii or rhf8 or rhf 8).ti,ab,kw.	228
12	(immunate or octanate or emoclot or octavi or plasma derived factor VIII or plasma-derived factor VIII or plasma derived factor 8 or plasma-derived factor 8 or plasma derived antihemophilic human factor VIII or plasma-derived antihemophilic human factor VIII or plasma derived antihemophilic human factor 8 or plasma-derived antihemophilic human factor 8 or plasma derived human factor 8 protein or plasma derived human factor VIII protein or plasma-derived human factor 8 protein or plasma-derived human factor VIII protein or pdhf 8 or pdhf8 or pdhf viii or pdhfviii or pdfviii or pdf8).af.	350
13	(octocog alfa or B02BD02 or recombinate or kogenate or helixate or recombinant human factor VIII protein or recombinant human factor 8 protein or recombinant antihemophilic human factor 8 or recombinant antihemophilic human factor VIII or rhfviii or rhf viii or rhf8 or rhf 8).af.	685
14	12 or 13	964
15	10 and 14	717

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – data dostępu: 29.06.2012

#1	MeSH descriptor Hemophilia A explode all trees	217
#2	(hemophilia OR hemophilias OR haemophilias OR haemophilia):ti,ab,kw	410
#3	(hemophilia)	516
#4	(#3 OR #2)	516
#5	(blood disease OR blood disorder OR blood disorders OR blood clotting disorder OR blood clotting disorders OR blood coagulation disorder OR blood coagulation disorders):ti,ab,kw	31302
#6	(inherit* OR heredit* OR congenital*):ti,ab,kw	2614

#7	(#5 AND #6)	361
#8	(coagulation factor 8 deficiency)	133
#9	(coagulation factor VIII deficiency)	32
#10	(#1 OR #4 OR #7 OR #8 OR #9)	974
#11	(octocog alfa OR B02BD02 OR recombinate OR kogenate OR helixate OR recombinant human factor VIII protein OR recombinant human factor 8 protein OR recombinant antihemophilic human factor 8 OR recombinant antihemophilic human factor VIII OR rhfviii OR rhf viii OR rhf8 OR rhf 8):ti,ab,kw	131
#12	(immunate OR octanate OR emoclot OR octavi OR plasma derived factor VIII OR plasma-derived factor VIII OR plasma derived factor 8 OR plasma-derived factor 8 OR plasma derived antihemophilic human factor VIII OR plasma-derived antihemophilic human factor VIII OR plasma derived antihemophilic human factor 8 OR plasma-derived antihemophilic human factor 8 OR plasma derived human factor 8 protein OR plasma derived human factor VIII protein OR plasma-derived human factor 8 protein OR plasma-derived human factor VIII protein OR pdhf 8 OR pdhf8 OR pdhf viii OR pdhfviii OR pdfviii OR pdf8):ti,ab,kw	111
#13	(immunate OR octanate OR emoclot OR octavi OR plasma derived factor VIII OR plasma-derived factor VIII OR plasma derived factor 8 OR plasma-derived factor 8 OR plasma derived antihemophilic human factor VIII OR plasma-derived antihemophilic human factor VIII OR plasma derived antihemophilic human factor 8 OR plasma-derived antihemophilic human factor 8 OR plasma derived human factor 8 protein OR plasma derived human factor VIII protein OR plasma-derived human factor 8 protein OR plasma-derived human factor VIII protein OR pdhf 8 OR pdhf8 OR pdhf viii OR pdhfviii OR pdfviii OR pdf8)	830
#14	(octocog alfa OR B02BD02 OR recombinate OR kogenate OR helixate OR recombinant human factor VIII protein OR recombinant human factor 8 protein OR recombinant antihemophilic human factor 8 OR recombinant antihemophilic human factor VIII OR rhfviii OR rhf viii OR rhf8 OR rhf 8)	1484
#15	(#11 OR #12)	232
#16	(#10 AND #15)	51
#17	(#13 OR #14)	2253
#18	(#10 AND #17)	132