



Elocta[®] (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

Kraków, maj 2016

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	25
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	26
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	27
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	29
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	30
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	31
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	32
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	34
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	34
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	36
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	39
4.1. WSTĘP.....	39
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ELOCTA®) W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 18. ROKU ŻYCIA.....	42
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ELOCTA®), W LECZENIU CHORYCH DO 12. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A.....	44
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA HEMOFILIĘ A W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA.....	48
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA.....	63
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)	67
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)	73
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)	90
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 7. ROKU ŻYCIA	95
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH DO 7. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A.....	103

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH W WIEKU DO 7. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A	110
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA -> 7 LAT)	115
5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU >7 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A	122
5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU >7 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A	137
5.5. ZESTAWIENIE DANYCH DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA NA PODSTAWIE PRZEPROWADZONEJ OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFMOROKTOKOGU ALFA I OKTOKOGU ALFA W POPULACJI PACJENTÓW W WIEKU DO 12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A	143
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	154
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	154
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	154
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC (EFMOROKTOKOG ALFA).....	157
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	157
7.2. INNE DONIESIENIA DOTYCZĄCE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC.....	160
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC	162
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	163
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	163
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	163
9. DYSKUSJA.....	166
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	176
11. WNIOSKI KOŃCOWE	179
12. BIBLIOGRAFIA	182
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW	194
14. ANEKS	201
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	201
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	212
14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	214
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	215
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	239
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	241
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	245
14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	249
14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (BEZ RANDOMIZACJI) W SKALI NOS	250
14.10.OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	251
14.11.ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	253
14.12.TABELE POMOCNICZE	256

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Annualized bleeding rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
A-LONG	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu dzieci i dorosłych w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A
KIDS A-LONG	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	ang. <i>Area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą
AUC₀₋₂₄	Pole powierzchni pod krzywą w czasie od 0 do 24 godzin
AUC_{0-∞}	Pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności
AUC_{0-tn}	Pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do czasu ostatniego mierzalnego stężenia
BAY 79-4980	Pegylowany oktokog alfa w formułacji sacharozowej, produkt leczniczy Kogenate Bayer®
bd.	Brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BU	Jednostki Bethesda
C₍₀₎	Stężenie leku w osoczu w czasie 0
CANAL	Akronim badania dotyczącego skuteczności klinicznej oktokogu alfa
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CHO-KLAT	ang. <i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i> ; Kanadyjski kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci z hemofilią
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CL	ang. <i>Clearance</i> ; Klirens
CL_{NORM}	Klirens znormalizowany na powierzchnię ciała
C_{max}	Szczytowe stężenie leku w osoczu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CV	ang. <i>Coefficient of variation</i> ; Współczynnik zmienności
DN AUC	ang. <i>Dose normalized area under the concentration–time curve</i> ; Pole pod krzywą zależności aktywności leku od czasu/dawkę
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ED	ang. <i>Exposure day</i> ; Dzień ekspozycji, definiowany jako 24-godzinny okres, w trakcie którego pacjent otrzymał co najmniej jedno wstrzyknięcie leku
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
EQ-5D-Y	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions Youth</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w wersji dla dzieci
ESPRIT	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej oktokogu alfa u dzieci w wieku do 7 lat chorych na ciężką hemofilię typu A
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVIII	ang. <i>Factor VIII</i> ; VIII czynnik krzepnięcia krwi
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
Haem-A-QoL	ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i> ; Jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dorosłych
Haemo-QoL	ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i> ; Jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dzieci
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp kwartyłowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IR	ang. <i>Incremental recovery</i> ; Średni przyrostowy stopień poprawy
ITI	ang. <i>Immune tolerance induction</i> ; Indukcja tolerancji immunologicznej
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRT	ang. <i>Mean residence time</i> ; Średni czas pozostawania leku w organizmie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. Number Needed to Harm; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
rAHF-PFM	ang. <i>Antihaemophilic Factor (recombinant), Plasma/albumin-Free Method</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII, otrzymywany bez użycia ludzkich albumin
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
rFVIII	ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII
rFVIIIIFc	ang. <i>Recombinant Human Coagulation Factor VIII, Fc Fusion Protein</i> ; Rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc
rFVIII-FS	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w formułacji sacharozowej
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
t_{1/2}	ang. <i>Half-life</i> ; Okres półtrwania
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
T_{max}	ang. <i>Time at maximum activity</i> ; Czas maksymalnej aktywności leku

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V_d	ang. <i>Volume of distribution at steady state</i> ; Objętość dystrybucji w stanie stabilnym
VWF	ang. <i>Von Willebrand Factor</i> , Czynnik von Willebranda
V_z	ang. <i>Volume of distribution based on the terminal phase</i> ; Objętość dystrybucji w fazie terminalnej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [176]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do wybranego komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nieleczonych czynnikami osocznymi.
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem, również wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe. Zidentyfikowane wyniki badań dla interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) przedstawiono w formie zestawienia danych. W ramach analizy uwzględniono 3 badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII-Fc; efmoroktokog alfa) oraz 13 badań dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa) – w analizowanym wskazaniu, a także badania o niższej wiarygodności (9 badań), badania nieopublikowane, opracowania (badania) wtórne, oraz publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa.
- III. Na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników badań dotyczących efmoroktokogu alfa z wynikami dotyczącymi komparatora stwierdzono, że: **rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na ciężką postać hemofilii A przyczyniając się do zmniejszenia liczby krwawień** (mediana rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia profilaktycznego wynosiła: 1,96 w populacji pacjentów do 12. roku życia – przy czym wskaźnik ABR dla grupy pacjentów w wieku <6lat wynosił 0,0; a w populacji pacjentów w wieku 12–65 lat wskaźnik ABR wynosił 1,60; mediana rocznego wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia (samoistne, pourazowe) oraz miejsca (krwawienie do stawów) wyniosła 0,00 dla pacjentów w wieku do 12. roku życia; dodatkowo u 46,4% dzieci do 12 roku życia stosujących efmoroktokog alfa oraz u 35% pacjentów w wieku 12–65 lat nie obserwowano wystąpienia żadnego krwawienia) **oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć leku w porównaniu do oktokogu alfa. Należy również zaznaczyć, że u pacjentów w wieku do 12 lat leczonych profilaktycznie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania stosujących profilaktykę efmoroktokogiem alfa (badanie KIDS A-LONG) obserwowano zmniejszone średnie zużycie efmoroktokogu alfa względem wcześniejszego leczenia** (pacjenci <6. roku życia: 97,75 j.m./kg/tydzień przed rozpoczęciem badania i 90,55 j.m./kg/tydzień w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa; pacjenci w wieku 6–12 lat: 102,50 j.m./kg/tydzień przed rozpoczęciem badania i 87,66 j.m./kg/tydzień w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa). Zmniejszenie częstości podania leku ma wpływ na zmniejszenie kosztów stosowanej terapii ze względu na oszczędność materiałów medycznych – igieł, środków dezynfekcyjnych itp. Ponadto, brak krwawień podczas profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa u dzieci (w wieku do 6 lat) z ciężką postacią hemofilii A w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII, oznacza przeznaczenie mniejszych środków na czynniki krzepnięcia VIII konieczne do leczenia dodatkowych krwawień, jak również wiąże się z mniejszymi kosztami potencjalnej rehabilitacji pacjentów u których doszło do uszkodzeń stawów spowodowanych wylewami. Możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć ma również wpływ na wzrost jakości życia pacjentów jak również ich rodziców/opiekunów (między innymi poprzez zmniejszenie liczby stresujących dla rodziców/opiekunów podań czynnika krzepnięcia do portu – port A-CAT). Stosowanie efmoroktokogu alfa w populacji dzieci w wieku do 12 lat pozwalało także utrzymać stabilną jakość życia lub prowadziło do niewielkiej poprawy jakości życia pacjentów z hemofilią A. Należy również zaznaczyć, że **podczas leczenia efmoroktokogiem alfa nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem**, podczas gdy powstawanie inhibitorów raportowano u niektórych pacjentów leczonych oktokogiem alfa. Wyniki badań dotyczących komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia (oktokog alfa) wskazują na skuteczność tej terapii w zapobieganiu i leczeniu krwawień, jednak najlepsza efektywność tego leczenia osiągnięta jest w terapii profilaktycznej, która wiąże się z częstymi

wstrzyknięciami dożylnymi (najczęściej 3-4 razy w tygodniu), co może być uciążliwe, w szczególności dla małych dzieci i może prowadzić do braku stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów. Natomiast w przypadku efmoroktokogu alfa **średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami leku w przypadku leczenia profilaktycznego pacjentów pediatrycznych (badanie KIDS A-LONG) wyniosła około 3,5 dnia, a u 74,2% uczestników doszło do zmniejszenia częstotliwości dawkowania leku w porównaniu z wcześniej stosowanym czynnikiem krzepnięcia VIII. Interwencja wnioskowana (efmoroktokog alfa), dzięki zastosowaniu białka fuzyjnego, charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i dłuższym działaniem, w związku z czym zapewnia bardzo dobre efekty terapeutyczne przy zmniejszonej częstotliwości przyjmowania leku (jeden lub dwa razy w tygodniu) w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia VIII.** Ponadto, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc wykazuje dobry profil bezpieczeństwa.

- IV. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej wykazały wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień, co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej.
- V. Wyniki badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, dotyczące stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) wykazały, że charakteryzuje się on dobrym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia FVIII (oktokog alfa). Co więcej, efmoroktokog alfa cechuje korzystniejszy profil farmakokinetyczny w porównaniu z oktokogiem alfa, charakteryzujący się między innymi dłuższym okresem półtrwania, co przekłada się na możliwość osiągnięcia takich samych efektów klinicznych jak podczas leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia, przy zastosowaniu rzadszych wstrzyknięć i prawdopodobnie niższych dawek leku, wynikających z długookresowego działania analizowanej interwencji.
- VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.
- VII. Produkt leczniczy Elocta[®] (efmoroktokog alfa) charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów chorych na hemofilię A. Najistotniejszą przewagą interwencji wnioskowanej (efmoroktokogu alfa) w porównaniu z wybranym komparatorem jest możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć dożylnych (u niektórych pacjentów lek może być stosowany nawet raz w tygodniu), oraz możliwość zmniejszenia dawkowania podczas terapii profilaktycznej, co jest dużym udogodnieniem w terapii małych dzieci chorych na hemofilię A, jak również ma zasadniczy wpływ na zmniejszenie kosztów leczenia. Istotną kwestię stanowi też brak rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa, jak również korzystny profil bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do wybranego komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [174], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [175] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [176],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (badania z randomizacją) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel® 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) z wybranym komparatorem (oktokog alfa). Również przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi było niemożliwe, ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach. Jedyne badania porównujące bezpośrednio efmoroktokog alfa z oktokogiem alfa dotyczyły oceny profilu farmakokinetycznego obydwu leków. W związku z powyższym, zdecydowano o zestawieniu wyników dotyczących oceny efektywności klinicznej dla analizowanych opcji terapeutycznych, bez ilościowych wskaźników różnic. Różnice w populacji włączonej do zidentyfikowanych badań (pacjenci pediatryczni i dorośli), schemacie leczenia (terapia profilaktyczna - 3 razy w tygodniu, indywidualizowana, cotygodniowa, doraźna - w momencie wystąpienia krwawienia), różnice w długości trwania okresu leczenia i obserwacji oraz różnice w definicji i sposobie raportowania wyników nie pozwoliły na agregację wyników (przeprowadzenie meta-analizy) dla efmoroktokogu alfa, jak również dla oktokogu alfa. Nie udało się zidentyfikować badań dotyczących stosowania efmoroktokogu alfa u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi. Populacja w odszukanych badaniach obejmowała chorych w różnym wieku (w tym dorosłych), w zdecydowanej większości badań pacjenci leczeni byli wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi lub rekombinowanymi. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elocta® [67] w przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka efmoroktokogu alfa to 50 j.m./kg co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 j.m./kg. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie leku częściej lub w większych dawkach. W przypadku leczenia doraźnego krwawień wymagana dawka efmoroktokogu alfa obliczana jest w zależności od

stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta na podstawie opracowanych wytycznych. W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących efmoroktokogu alfa [1]–[8], [8]–[17], [18]–[24] stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta® [67]. Natomiast w przypadku oktokogu alfa zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych Advate® [187], Kogenate Bayer® [189] oraz Recombinate® [188] zalecana dawka oktokogu alfa podczas długotrwałej profilaktyki to 20–40 j.m./kg co 2-3 dni. W niektórych przypadkach (zawłaszcza u młodszych pacjentów) może być konieczne zwiększenie stosowanej dawki lub skrócenie odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami. W trakcie leczenia doraźnego oktokogiem alfa wymagana dawka leku obliczana jest na podstawie opracowanych wytycznych. W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących oktokogu alfa stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Advate® [187], Kogenate Bayer® [189] oraz Recombinate® [188].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 3 badania (z randomizacją częściową oraz obserwacyjne) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII Fc; efmoroktokog alfa) w leczeniu: pacjentów do 12. roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (KIDS A-LONG [1]–[8]); pacjentów w wieku 12–65 lat chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (A-LONG [8]–[17]) oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) ww. badań (badanie ASPIRE [18]–[24]),
- 13 badań z randomizacją, z częściową randomizacją/randomizacją tylko w jednej fazie badania lub badań prospektywnych (obserwacyjnych i opisowych) dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa) w leczeniu pacjentów z ciężką postacią hemofilii A:
 - ESPRIT [25] – pacjenci do 7. roku życia;
 - Abshire i wsp. 2000 [26], Powell i wsp. 2007 [27], Tarantino i wsp. 2004 [28], SPINART [29]–[38], Valentino i wsp. 2012 [39]–[41], POTTER [42], Martinowitz i wsp. 2011 [44] – populacja mieszana (dzieci i dorośli), pacjenci w wieku >7 lat, wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII;
 - badanie Bray i wsp. 1994 [46]; Kreuz i wsp. 2005 [47]; Giangrande i wsp. 2002 [48]; Auerswald i wsp. 2012 [49]; Rothschild i wsp. 1998 [50] – pacjenci w wieku <6 lat, wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII,
- 9 badań o niższej wiarygodności: 3 analizy post-hoc [51]–[53], [54], [55], 3 analizy przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w badaniach: A-LONG, Kids A-LONG [56] lub A-LONG, Kids A-LONG i ASPIRE [57], [58], 1 badanie retrospektywne [59] oraz 2 opisy przypadków [60], [61],
- 5 badań nieopublikowanych [62], [63], [64], [65], [66],
- 5 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta® [67], streszczenie EPAR dla społeczeństwa [68], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Elocta® [69], ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Elocta® odnalezione na stronach FDA [70] i 1 badanie kliniczne [11]),
- 8 opracowań (badań) wtórnych (3 metaanalizy [71]–[72], [73], [74], 1 analizę przedstawiającą modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) [75], 2 przeglądy systematyczne [76], [77], 1 raport HTA [78], 1 ocenę raportu HTA przeprowadzoną przez Agencję IQWiG [79]).

Wyniki:

Opracowania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie efektywności klinicznej ocenianych interwencji

Rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII Fc; efmoroktokog alfa)

Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII Fc; efmoroktokog alfa) – badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8], badanie o akronimie A-LONG [8]–[17] oraz badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24] wykazały, że interwencja ta stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na

hemofilię A, ponieważ przedłużony okres półtrwania efmoroktokogu alfa pozwala na uzyskanie większej ochrony pacjentów wynikającej ze **zmniejszenia liczby krwawień oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć leku**.

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej efmoroktokogu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8]):

- mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) wyniosła 1,96 ogólnie dla wszystkich pacjentów do 12. roku życia, natomiast **w przypadku subpopulacji pacjentów w wieku <6 lat mediana ABR wynosiła 0,00** [1]–[8],
- **mediana rocznego wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia (samoistne, pourazowe) oraz miejsca (krwawienie do stawów) wyniosła 0,00 dla poszczególnych grup wiekowych oraz obu grup łącznie** [1]–[8],
- **u 46,4% uczestników badania nie obserwowano żadnych krwawień**, w tym osoby poniżej 6 lat stanowiły 51,4% pacjentów, a osoby między 6. a 12. rokiem życia stanowiły 41,2% pacjentów [1]–[8],
- obserwowano **obniżenie rocznego wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) zarówno u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FVIII jak i leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania**, w grupie osób poniżej 6. roku życia jak i w grupie osób między 6. a 12. rokiem życia [1], [7], [8],
- **średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w przypadku leczenia profilaktycznego wyniosła około 3,5 dnia** [1]–[8],
- **u 74,2% uczestników doszło do zmniejszenia częstotliwości dawkowania efmoroktokogu alfa w porównaniu z wcześniejszym stosowaniem FVIII** [1]–[8],
- w grupie dzieci wcześniej leczonych profilaktycznie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII) **obserwowano tendencję do zmniejszania mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas stosowania efmoroktokogu alfa w porównaniu do leczenia profilaktycznego FVIII, przy podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień** (dzieci w wieku <6 lat: 97,75 j.m./kg/tydzień FVIII przed badaniem i 90,55 j.m./kg/tydzień rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w trakcie trwania badania; dzieci w wieku 6–12 lat: 102,50 j.m./kg/tydzień FVIII przed badaniem i 87,66 j.m./kg/tydzień rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w trakcie trwania badania [1]–[8],
- **93% przypadków epizodów krwawienia wymagało zastosowania ≤2 wstrzyknięć efmoroktokogu alfa, przy czym w 81,4% przypadków krwawień wystarczyło 1 wstrzyknięcie leku** [1]–[8],
- 89,4% wszystkich wstrzyknięć oraz 92,6% pierwszych wstrzyknięć efmoroktokogu alfa dla każdego epizodu krwawienia wiązało się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie [7],
- jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana za pomocą kwestionariuszy CHO-KLAT, *Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale*, EQ-5D-Y) w trakcie badania utrzymywała się na stabilnym poziomie lub obserwowano niewielką poprawę jakości życia [7].

Najistotniejsze wyniki dotyczące analizy profilu bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8]):

- u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem [1]–[8],
- przynajmniej jedno działanie niepożądane raportowało 85,5% uczestników (N=59/69) – w grupie <6 lat 88,6% osób zgłosiło działanie niepożądane (N=31/35) oraz w grupie 6–12 lat 82,4% (N=28/34) [1]–[8],
- przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane raportowało 5 uczestników (7,2%) – 4 osoby w grupie do 6 lat i 1 osoba w grupie 6–12 lat [1]–[8],
- do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością ≥3% należały: kaszel (N=13; 18,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (N=9; 13,0%) [1]–[8],
- nasilenie objawów u 46 uczestników określono jako łagodne (66,7%), a u 12 pacjentów jako umiarkowane (17,4%) [1]–[8],
- w żadnej z grup wiekowych pacjentów nie odnotowano rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem czy zgonu [1].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności klinicznej efmoroktokogu alfa (mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników wynosiła 23,9 tygodni, łącznie pacjenci biorący udział w badaniu KIDS A-LONG, a następnie ASPIRE otrzymywali efmoroktokog alfa przez okres, dla którego mediana skumulowanych tygodni leczenia wynosiła 51,1 tygodni) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24]):

- **utrzymano niski roczny wskaźnik krwawień (ABR)**, którego mediana w trakcie zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego wynosiła 0,00 w przypadku populacji dzieci < 6 roku życia i 1,54 w przypadku populacji dzieci w wieku 6–12 lat [18]–[24],
- **u 59,3% i 50% pacjentów stosujących odpowiednio zindywidualizowane lub zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa nie raportowano żadnych epizodów krwawienia w trakcie trwania badania ASPIRE** [18],
- 82,6% i 82,1% krwawień odpowiednio u dzieci w wieku <6 lat i dzieci w wieku 6–12 lat zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroktokogu alfa, a po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano odpowiednio 95,7% i 89,3% krwawień [18]–[24],
- w przypadku 91,3% (pacjenci w wieku <6 lat) i 92,6% (pacjenci w wieku 6–12 lat) krwawień odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra [18]–[24],
- u 78,7% pacjentów z badania KIDS A-LONG nie stwierdzono zmiany w zakresie ogólnej średniej tygodniowej dawki leku w trakcie trwania przedłużonej fazy badania (badanie ASPIRE) w porównaniu do tygodniowej średniej dawki leku stosowanej w trakcie badania KIDS A-LONG [18]–[24],
- u 95,1% pacjentów nie zmieniono przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym w trakcie badania ASPIRE [18]–[24].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej analizy profilu bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa (mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników 23,9 tygodni, łącznie pacjenci biorący udział w badaniu KIDS A-LONG, a następnie ASPIRE otrzymywali efmoroktokog alfa przez okres, dla którego mediana skumulowanych tygodni leczenia wynosiła 51,1 tygodni) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24]):

- **u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem** [18],
- obserwowane działania niepożądane uznano za typowe dla populacji pacjentów z hemofilią A [18],
- żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [18],
- co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 44,3% pacjentów [18],
- przynajmniej jedno ciężkie działanie niepożądane raportowało 6 uczestników (9,8%) [18],
- do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością $\geq 3\%$ należały: zapalenie nosogardzieli (N=3; 4,9%) [18]–[24], infekcje górnego układu oddechowego (N=3; 4,9%), upadek (N=3; 4,9%), infekcje wirusowe (N=3; 4,9%), wymioty (N=3; 4,9%) [18].

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej efmoroktokogu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci i dorosłych (badanie o akronimie A-LONG [8]–[17]):

- roczny wskaźnik krwawień (ABR) w porównaniu zindywidualizowanej profilaktyki oraz cotygodniowej profilaktyki z leczeniem doraźnym w przypadku wystąpienia krwawienia istotnie statystycznie i klinicznie uległ zmniejszeniu [8]–[17],
- mediana rocznego wskaźnika liczby krwawień (ABR) wyniosła:
 - 1,6 w grupie stosującej zindywidualizowaną profilaktykę,
 - 3,6 w grupie stosującej cotygodniową profilaktykę,
 - 33,6 w grupie stosującej leczenie doraźne [8]–[17],
- mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów o charakterze zarówno samoistnym jak i pourazowym wynosiła 0,0 w grupie leczenia profilaktycznego (zarówno zindywidualizowanego jak i cotygodniowego) [8]–[17],

- mediana rocznego wskaźnika krwawień do mięśni o charakterze zarówno samoistnym jak i pourozowym wynosiła 0,0 w grupie leczenia profilaktycznego (zarówno zindywidualizowanego jak i cotygodniowego) [8]–[17],
- nie obserwowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia u 57 (35,0%) pacjentów – u 53 pacjentów (45,3%) pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa oraz u 4 (17,4% pacjentów) stosujących cotygodniową profilaktykę efmoroktokogiem alfa [13],
- mediana liczby wstrzyknięć wymaganych do zatrzymania krwawienia wynosiła 1 niezależnie od momentu zastosowania wstrzyknięć w ciągu 8 godzin czy >8 godzin od wystąpienia pierwszych objawów i niezależnie od rodzaju krwawienia [8]–[17],
- średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami rekombinowanego efmoroktokogu alfa w przypadku zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego w ciągu ostatnich 3 miesięcy trwania badania wyniosła 3,5 dnia [8],
- w przypadku 87,3% (n=661) krwawień do ich zatrzymania wymagane było zastosowanie 1 wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa [8],
- odpowiedź na 77,6% (n=667) wstrzyknięć leku oceniano jako doskonałą lub dobrą [13],
- jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D pozostała stabilna w trakcie trwania badania, we wszystkich grupach [8]–[17],
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL (w populacji osób w wieku 13–16 lat) wykazała poprawę w zakresie zdrowia fizycznego, uczuć, pracy i szkoły wśród osób, które przed włączeniem do badania leczono doraźnie konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII, a w trakcie trwania badania włączono ich do leczenia profilaktycznego efmoroktokogiem alfa, z kolei jakość życia nie zmieniła się znacząco wśród grupy osób, które stosowały leczenie profilaktyczne czynnikami VIII jeszcze przed rozpoczęciem badania [8]–[17].

Najistotniejsze wyniki dotyczące analizy profilu bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci i dorosłych (badanie o akronimie A-LONG [8]–[17]):

- **u żadnego z uczestników nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem [8]–[17],**
- przynajmniej jedno działanie niepożądane raportowało 65,9% pacjentów (108 z 169 uczestników) [8]–[17],
- przynajmniej jedno działanie niepożądane w ocenie badacza będące związane z zastosowanym leczeniem (efmoroktokog alfa; rFVIIIFc) wystąpiło u 10 pacjentów (6,1%) [8]–[17],
- przynajmniej jedno ciężkie działanie niepożądane odnotowano u 14 uczestników (8,5%) – łącznie zgłoszono 19 ciężkich działań niepożądanych [8]–[17],
- rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego odnotowano u 4 uczestników [8]–[17],
- do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 3% u co najmniej 5 pacjentów zaliczono: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypę oraz gorączkę [8]–[17].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności klinicznej efmoroktokogu alfa (mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników wynosiła 80,9 tygodni, łącznie pacjenci biorący udział w badaniu A-LONG, a następnie ASPIRE otrzymywali efmoroktokog alfa przez okres, dla którego mediana skumulowanych tygodni leczenia wynosiła 111,7 tygodni) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji w wieku 12–65 lat (badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24]):

- **utrzymano niski roczny wskaźnik krwawień (ABR) w trakcie leczenia profilaktycznego: 0,66 w grupie stosującej zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, 2,03 w grupie stosującej cotygodniowe leczenie profilaktyczne i 1,97 w grupie stosującej zmodyfikowane leczenie profilaktyczne [18]–[24].**
- **90,8% wszystkich krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroktokogu alfa, natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano 96,9% krwawień [18],**
- na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że w przypadku 83,8% krwawień odpowiedź na leczenie była znakomita lub dobra (w tym: 77,6% – zindywidualizowana profilaktyka; 80,9% cotygodniowa profilaktyka; 87,6% zmodyfikowana profilaktyka i 90,8% leczenie dorażne) [18],

- u większości pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne w trakcie badania A-LONG (91/128 pacjentów-71,9%) nie zmieniono przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w trakcie długoterminowej fazy badania ASPIRE [18].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej analizy profilu bezpieczeństwa efmoroktokoqu alfa (mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników wynosiła 80,9 tygodni, łącznie pacjenci biorący udział w badaniu A-LONG, a następnie ASPIRE otrzymywali efmoroktokog alfa przez okres, dla którego mediana skumulowanych tygodni leczenia wynosiła 111,7 tygodni) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji w wieku 12–65 lat (badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24]):

- **u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem [21],**
- co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 74% pacjentów [18],
- przynajmniej jedno ciężkie działanie niepożądane odnotowano u 17 uczestników (11,3%) – łącznie zgłoszono 22 ciężkie działania niepożądane [18],
- do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono: bóle stawów (7,3%), zranienia (5,3%), upadki (4,7%), biegunkę (4,7%) i bóle głowy (4,7%) [18].

Rekombinowany czynnik krzepnięcia (rFVIII, oktokoqu alfa)

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oktokoqu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 7. roku życia (badanie o akronimie ESPRIT [25] – w badaniu brak informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia):

- stosowanie terapii profilaktycznej w porównaniu ze stosowaniem leczenia doraźnego, wiąże się z:
 - istotnie statystycznie ($p < 0,01$) mniejszą liczbą całkowitej liczby epizodów krwawień,
 - istotnie statystycznie ($p < 0,01$) mniejszą liczbą krwawień do stawów [25],
- średnia liczba wszystkich epizodów krwawienia przypadających na jednego pacjenta była wyższa w grupie leczenia doraźnego i wyniosła 82,4 (w porównaniu z 37,9 w grupie leczenia profilaktycznego) [25],
- średnia liczba epizodów krwawienia do stawów była wyższa w grupie leczenia doraźnego i wyniosła 40 (w porównaniu z 14,7 w grupie leczenia profilaktycznego) [25],
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów leczonych profilaktycznie jest wyższa niż u pacjentów leczonych doraźnie [25].

Najistotniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa oktokoqu alfa w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci do 7. roku życia (badanie o akronimie ESPRIT [25] – w badaniu brak informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia):

- rozwój inhibitora wystąpił u:
 - 3 osób stosujących profilaktykę – po 2–4 miesiącach,
 - 2 osób stosujących leczenie doraźne – po 13 i 24 miesiącach [25],
- u żadnego z uczestników nie odnotowano wystąpienia epizodów krwawienia zagrażających życiu lub wymagających hospitalizacji [25].

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej rFVIII (oktokog alfa) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci ≤6 lat, wcześniej nie leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII, zostały przedstawione w prospektywnych badaniach opisowych bez grupy kontrolnej (Bray i wsp. 1994 [46]; Kreuz i wsp. 2005 [47]; Giangrande i wsp. 2002 [48]; Auerswald i wsp. 2012 [49]).

Badanie Bray i wsp. 1994 [46]:

- odnotowano łącznie 810 epizodów krwawienia, przy czym w 92% krwawień do uzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie wystarczające było zastosowanie jednego lub dwóch wstrzyknięć oktokogu alfa [46],
- u siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 inwazyjnych procedur medycznych, w trakcie których stosowano oktokog alfa, w przypadku 9 procedur skuteczność hemostatyczną oktokogu alfa oceniono jako doskonałą [46].

Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]:

- odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa oceniono jako znakomitą lub dobrą/odpowiednią w 90,9% wszystkich epizodów krwawienia, oraz w przypadku 89,4% krwawień spontanicznych i 92,1% krwawień pourazowych [47],
- ze wszystkich 1 178 epizodów krwawienia, 491 (41,7%) krwawień charakteryzowało się łagodnym nasileniem, 557 (47,3%) umiarkowanym, a 91 (7,7%) ciężkim [47],
- hemostaza została osiągnięta już po jednym (74,0%) lub dwóch (15,2%) wstrzyknięciach oktokogu alfa w 89,2% wszystkich epizodów krwawienia [47].

Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]:

- ogólnie w trakcie badania raportowano 395 epizodów krwawienia, z czego 348 (88%) epizodów krwawienia zostało opanowanych po zastosowaniu jednego lub dwóch wstrzyknięć oktokogu alfa [48],
- w 88% przypadków osobnicza odpowiedź na leczenie została określona jako znakomita lub dobra [48],
- u siedmiu pacjentów przeprowadzono zabieg operacyjny, w trakcie którego utrata krwi była minimalna, nie obserwowano wystąpienia żadnych komplikacji, a odpowiedź hemostatyczna została przez lekarza oceniona jako znakomita [48].

Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]:

- w trakcie badania u 50 pacjentów wystąpiło łącznie 633 epizodów krwawienia, z czego 517 krwawień u 44 pacjentów było leczonych wstrzyknięciami oktokogu alfa [49],
- skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa w 93,4% epizodów krwawienia została oceniona jako znakomita lub dobra [49],
- 89,6% krwawień zostało opanowanych za pomocą jednego lub dwóch wstrzyknięć oktokogu alfa, a 68,9% krwawień wymagało tylko jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa [49],
- z 96 krwawień do stawów 42 (44%) krwawienia wymagały tylko jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa, podczas gdy z pozostałych 421 epizodów krwawienia 314 (75%) krwawień zostało opanowanych po jednym wstrzyknięciu oktokogu alfa [49],
- mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) dla wszystkich 55 pacjentów wynosiła 4,83 (zakres: 0,00–33,71) [49].

Najistotniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa rFVIII (oktokog alfa) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci ≤6 lat, wcześniej nie leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII, przedstawione zostały w prospektywnych badaniach opisowych bez grupy kontrolnej (badanie Bray i wsp. 1994 [46]; Kreuz i wsp. 2005 [47]; Giangrande i wsp. 2002 [48]; Auerswald i wsp. 2012 [49]; Rothschild i wsp. 1998 [50]).

Badanie Bray i wsp. 1994 [46]:

- na 1 785 wszystkich wstrzyknięć oktokogu alfa z dwoma wstrzyknięciami (0,1%) związane było wystąpienie niepowtarzających się rumieniowych wysypek [46],

- ogólnie powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 17 pacjentów (23,9%),
- mediana dni ekspozycji na oktokog alfa u pacjentów, u których raportowano powstawanie inhibitorów czynnika VIII wynosiła 9 dni [46],
- u pięciu pacjentów (29,4%) w ciągu 2–16 miesięcy od ostatniego pozytywnego wyniku testu na obecność inhibitorów stwierdzono ich zniknięcie [46].

Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]:

- łącznie 57 z 61 pacjentów doświadczyło występowania 750 działań niepożądanych w trakcie trwania badania [47],
- jedynie 13 działań niepożądanych (1,7%), które wystąpiły u 10 pacjentów zostały oceniane jako przynajmniej możliwie związane z zastosowanym leczeniem [47],
- za ciężkie działania niepożądane uznano 6 przypadków powstawania inhibitora oraz jedno krwawienie z przedramienia [47],
- u 15% pacjentów (9/60) miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiło $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w trakcie trwania badania [47],
- u wszystkich pacjentów, u których obserwowano powstawanie inhibitorów, ich obecność stwierdzono w ciągu 18 dni ekspozycji (mediana 9 dni ekspozycji) [47].

Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]:

- liczba zgłaszanych działań niepożądanych była stosunkowo niska (0,004 działań niepożądanych/wstrzyknięcie) [48],
- raportowano występowanie działań niepożądanych takich jak: zaparcia, wymioty, biegunka oraz niezbyt żołądka i jelit, lecz istnieje małe prawdopodobieństwo, że są one związane ze stosowaniem oktokogu alfa [48],
- z 31 pacjentów powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 4 pacjentów wcześniej nie leczonych i 2 pacjentów minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII [48],
- powstawanie inhibitorów obserwowano w czasie, którego mediana wynosiła 8 dni ekspozycji na oktokog alfa (zakres: 3–12 dni ekspozycji) [48].

Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]:

- u 53 pacjentów wystąpiło łącznie 931 działań niepożądanych, z których większość nie stanowiła ciężkich działań niepożądanych [49],
- 14 działań niepożądanych uznano za związane z zastosowanym leczeniem [49],
- najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi (nie związanymi z zastosowanym leczeniem oraz nie będącymi ciężkimi działaniami niepożdanymi) były: gorączka, zapalenie nosogardzieli, kaszel, katar, biegunka, zapalenie ucha, wymioty, infekcje górnego układu oddechowego, przekrwienie błony śluzowej nosa, wysypka, anemia, zapalenie spojówek, ból proceduralny, odpieluszkowe zapalenie skóry, zapalenie ucha środkowego, świszczący oddech [49],
- u 28 pacjentów wystąpiło 46 ciężkich działań niepożądanych, z czego 16 określono jako związane z zastosowanym leczeniem (16 przypadków powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII) [49],
- powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 16 z 55 pacjentów (29,1%; 95%CI: 17,1%–41,1%) [49],
- mediana czasu powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiła 13 dni ekspozycji (zakres: 6–26 dni ekspozycji) [49].

Badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]:

- powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 14 pacjentów (28%) [50],
- mediana liczby skumulowanych dni ekspozycji w momencie stwierdzenia obecności inhibitorów wynosiła 17 (zakres: 3–69) [50],
- w przypadku 8 pacjentów obserwowano zanik inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (stężenie $< 0,6$ jednostek Bethesda) [50].

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej rFVIII (oktokog alfa) w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci i dorosłych (Abshire i wsp. 2000 [26], Tarantino i wsp. 2004 [28], badanie o akronimie SPINART [29]–[38], Valentino i wsp. 2012 [39]–[41], Powell i wsp. 2007 [27], badanie o akronimie POTTER [42], Martinowitz i wsp. 2011 [44]):

Badanie Abshire i wsp. 2000 [26]

- odnotowano łącznie 2585 epizodów krwawienia, przy czym w 80% krwawień do ich zatrzymania wystarczające było zastosowanie jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa [26],
- w 80,5% przypadków epizodów krwawienia skuteczność hemostatyczna pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa została oceniona jako doskonała lub dobra [26].

Badanie Tarantino i wsp. 2004 [28]

- roczny wskaźnik krwawień wśród wszystkich pacjentów, którzy stosowali oktokog alfa przez 75 dni ekspozycji wyniósł 6,3 [28],
- w 86% przypadków epizodów krwawienia skuteczność hemostatyczna została oceniona jako doskonała lub dobra oraz jako dostateczna w 12% przypadkach [28],
- do najczęściej dotkniętych krwawieniami miejsc zaliczono: stawy (56% miejsc związanych z samoistnymi krwotokami oraz 48% miejsc związanych z krwotokami pourazowymi) oraz mięśnie (29% miejsc związanych z samoistnymi krwotokami oraz 32% miejsc związanych z krwotokami pourazowymi) [28].

Badanie o akronimie SPINART [29]–[38]

- stosowanie terapii profilaktycznej z zastosowaniem oktokogu alfa w porównaniu ze stosowaniem leczenia doraźnego, wiąże się z:
 - istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) niższą medianą liczby wszystkich epizodów krwawienia (0 vs 54,5 dla wszystkich epizodów krwawienia),
 - istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) niższą medianą liczby epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok (0 vs 27,9 epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok) [29]–[38],
- średnia liczba wszystkich epizodów krwawienia oraz średnia liczba epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok była niższa w grupie stosującej terapię profilaktyczną niż w grupie stosującej terapię doraźną (odpowiednio 4,2 vs 52,7 oraz 2,0 vs 30,5) [29]–[38],
- mediana liczby krwawień do stawów oraz liczby krwawień do stawów w przeliczeniu na rok były niższe w grupie stosującej leczenie profilaktycznie niż w grupie stosującej terapię doraźną (odpowiednio 0 vs 40,0 oraz 0 vs 21,2) [29]–[38],
- średnia przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w grupie leczonej profilaktycznie oktokogiem alfa wynosiła 2,9 dnia, co oznacza średnio 2,4 wstrzyknięć w tygodniu (mediana – 2,4; IQR: 2,3–2,5) [29].

Badanie Valentino i wsp. 2012 [39]–[41]

- stosowanie terapii doraźnej z zastosowaniem oktokogu alfa w porównaniu ze stosowaniem leczenia profilaktycznego, wiąże się z:
 - istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) niższą medianą rocznego zużycia oktokogu alfa (2152,2 j.m./kg vs 5733,3 j.m./kg na rok),
 - istotną statystycznie różnicą ($p < 0,0001$) w zakresie mediany wskaźnika ABR (43,9 vs 1,1) [39]–[41],
- większość epizodów krwawień w poszczególnych grupach została powstrzymana z zastosowaniem jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa: (dla terapii doraźnej – 72%, dla standardowej terapii profilaktycznej – 73,1%, dla terapii profilaktycznej dostosowanej farmakokinetycznie – 64,7%) [39],
- nie wykazano różnic między grupami (profilaktyka standardowa i profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie) w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza HR-QoL, przy czym odnotowano istotną statystycznie poprawę pod

względem odczuwania fizycznego bólu oraz całościowej komponenty testu dotyczącej aktywności fizycznej u pacjentów stosujących terapię profilaktyczną w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doraźną [39],

- w trakcie leczenia doraźnego oktokogiem alfa u 66 pacjentów odnotowano 1 640 epizodów krwawienia, natomiast 104 krwawienia wystąpiły u 19 pacjentów z 32 osób w trakcie standardowego leczenia profilaktycznego, a 141 krwawień u 25 pacjentów z 34 osób w czasie terapii profilaktycznej dostosowanej farmakokinetycznie. Żaden z pacjentów w trakcie leczenia doraźnego oktokogiem alfa nie był wolny od epizodów krwawienia przez okres 6 miesięcy, podczas gdy 13 pacjentów z grupy stosującej standardowe leczenie profilaktyczne i 9 osób z grupy stosującej terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie (ogólnie 33,3% pacjentów) nie doświadczyło żadnego krwawienia w okresie 12-miesięcy trwania leczenia profilaktycznego [39].

Badanie o akronimie POTTER [42]–[43]

- u 50% pacjentów, z grupy w wieku 12–25 lat stosujących leczenie profilaktyczne, obserwowano występowanie średnio 1 krwawienia do stawów w ciągu roku [42],
- ogólnie u 12 pacjentów (w wieku 12–25 lat) stosujących leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów, podczas gdy brak krwawień obserwowano tylko u 2 pacjentów leczonych doraźnie ($p < 0,001$) [42],
- ogółem, pacjenci stosujący terapię profilaktyczną raportowali lepsze wyniki poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocenianej za pomocą wszystkich trzech kwestionariuszy – EQ-5D, SF-36 i Haemo-QoL-A) w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doraźną [42],
- przestrzeganie zaleceń schematu leczenia profilaktycznego (wśród pacjentów w wieku 12–25 lat) utrzymywało się na średnim poziomie wynoszącym 97% (mediana–97%; zakres: 74–108%) [42],
- stosowanie terapii profilaktycznej z zastosowaniem oktokogu alfa w porównaniu ze stosowaniem leczenia doraźnego, wiąże się z:
 - istotnie statystycznie ($p < 0,01$) mniejszym wskaźnikiem ogólnej rocznej liczby epizodów krwawienia oraz ogólnej rocznej liczby epizodów krwawienia do stawów,
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym średnim rocznym zużyciem oktokogu alfa (odpowiednio 3795,8 j.m./kg vs 1367,7 j.m./kg) [42],

Najistotniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa rFVIII w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii A w populacji dzieci i dorosłych (Abshire i wsp. 2000 [26], Tarantino i wsp. 2004 [28], badanie o akronimie SPINART [29]–[38], Valentino i wsp. 2012 [39]–[41], Powell i wsp. 2007 [27], badanie o akronimie POTTER [42], Martinowitz i wsp. 2011 [44]):

Badanie Abshire i wsp. 2000 [26]

- odnotowano 249 działań niepożądanych u 58 uczestników stosujących oktokog alfa w fazie otwartej badania [26],
- u 13 pacjentów odnotowano 24 działania niepożądane ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem takie jak: miejscowe reakcje skórne, wysypka, wysypka ze świądem, pocenie się, zaburzenia smaku, ból w klatce piersiowej, biegunka, hiperestezja, nadciśnienie, lipotymia, świąd, katar, złe samopoczucie, nadaktywność gruczołów łojowych oraz szczypanie twarzy [26],
- nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (ocena na podstawie testu Bethesda przez 24 miesiące; ≥ 06 BU), z wyjątkiem jednego pacjenta z Europy, u którego stwierdzono szczytowe miano inhibitorów na poziomie 1,6 BU [26].

Badanie Powell i wsp. 2007 [27]

- raportowano 3 przypadki wystąpienia działań niepożądanych takich jak: ból gardła i krtani, uraz kończyn oraz podwyższony poziom trójglicerydów we krwi, jednakże tylko podwyższony poziom trójglicerydów został oceniony przez lekarza prowadzącego jako możliwie związany z zastosowanym leczeniem [27],
- żadne z raportowanych działań niepożądanych nie zostało ocenione jako ciężkie lub poważne [27],
- u żadnego pacjenta nie obserwowano pojawienia się inhibitorów czynnika VIII w trakcie trwania badania [27].

Badanie Tarantino i wsp. 2004 [28]

- większość działań niepożądanych była związana z wystąpieniem urazu, współwystępującą łagodną postacią infekcji dróg oddechowych lub powikłaniami wynikającymi z hemofilii A [28],
- odnotowano 867 łagodnych działań niepożądanych, przy czym 19 z nich oceniono jako związane z zastosowanym leczeniem (12 możliwie związanych oraz 7 prawdopodobnie związanych ze stosowaniem oktokogu alfa) takich jak: zaburzenia smaku, ból głowy, gorączka, biegunka, zawroty głowy, uderzenia gorąca, ból nadbrzusza, ból w klatce piersiowej, skrócenie oddechu, pocenie się, nudności, dreszcze oraz swędzenie [28],
- nie odnotowano rozwinięcia inhibitora czynnika krzepnięcia VIII o wysokim stężeniu w ciągu 117 dni (mediana) ekspozycji na oktokog alfa [28].

Badanie o akronimie SPINART [29]–[38]

- co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u:
 - 41% pacjentów stosujących terapię profilaktyczną,
 - 69% pacjentów stosujących terapię doraźną [29]–[38],
- większość działań niepożądanych w obydwu grupach miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i występowała u ≤5% pacjentów [29]–[38],
- ciężkie działanie niepożądane wystąpiły:
 - u 9% pacjentów stosujących terapię profilaktyczną,
 - u 7% pacjentów stosujących terapię doraźną [29]–[38],
- u żadnego z pacjentów nie doszło do rozwinięcia inhibitora czynnika krzepnięcia VIII [29]–[38].

Badanie Valentino i wsp. 2012 [39]–[41]

- odnotowano 200 działań niepożądanych u 44 pacjentów, przy czym 186 zdarzeń u 41 pacjentów oceniono jako łagodne działania niepożądane, a 19 jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem [39]–[41],
- odnotowano 14 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 11 pacjentów, przy czym 1 z nich mogło być związane z zastosowanym leczeniem [39]–[41],
- nie odnotowano rozwoju inhibitora FVIII [39]–[41],
- nie wystąpił żaden zgon, ani żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [39]–[41].

Badanie o akronimie POTTER [42]–[43]

- co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 24 z 57 pacjentów (42%), w tym:
 - 28 działań niepożądanych u 13 pacjentów stosujących profilaktykę,
 - 14 działań niepożądanych u 8 pacjentów stosujących terapię doraźną [42],
- nie zaobserwowano żadnego ciężkiego działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, w tym rozwoju inhibitora FVIII [42].

Badanie Martinowitz i wsp. 2011 [44]

- nie odnotowano wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych [44],
- u 8 pacjentów (34,8%) odnotowano łącznie 20 działań niepożądanych [44],
- żadne z działań niepożądanych nie było powodem wycofania się pacjenta z udziału w badaniu; wszystkie raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem [44],
- 3 pacjentów stosujących preparat Advate® (oktokog alfa) doświadczyło łagodnej miejscowej reakcji skórnej w miejscu wstrzyknięcia [44],
- nie odnotowano rozwoju inhibitora FVIII [44],
- 6 pacjentów raportowało wystąpienie łącznie 7 epizodów krwawienia (trzech przed podaniem produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) i czterech w okresie od 48 godzin od podania produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) [44].

Wnioski z zestawienia danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego efmoroktokogu alfa względem komparatora – oktokogu alfa, w ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o przedstawieniu zestawienia danych z poszczególnych badań dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych. Zestawienie danych opracowano dla badań dotyczących populacji pediatrycznej (ze względu na fakt, że badania oceniające efektywność kliniczną komparatora dotyczyły populacji pacjentów <6 roku życia, z badania KIDS A-LONG tam gdzie było to możliwe wyekstrahowano wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów w wieku do 6. roku życia, aby zapewnić jak największe podobieństwo analizowanych populacji). Pozostałe badania, które dotyczyły efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji mieszanej (dzieci w wieku powyżej 7 lat i dorośli) pacjentów z ciężką hemofilią A zostały przedstawione w zasadniczej części analizy. Ze względu na brak zgodności analizowanej w tych badaniach populacji z populacją wnioskowaną nie zostały uwzględnione w zestawieniu (w badaniu A-LONG dotyczącym efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa, w analizowanej populacji 164 pacjentów tylko 13 osób było w wieku poniżej 18 lat).

Na podstawie przedstawionego zestawienia danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii efmoroktokogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 0 [1]–[8], podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie leczenia oktokogiem alfa była wyższa (ABR=4,83 – [49] oraz ABR=4,00 dla leczenia profilaktycznego i ABR=12,00 dla leczenia doraźnego – [25]), w analizowanych okresach obserwacji,
- podczas stosowania terapii efmoroktokogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów wynosiła 0 [1]–[8], podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów w trakcie leczenia oktokogiem alfa była wyższa [25] w analizowanych okresach obserwacji,
- w przypadku żadnego pierwszego wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie [1]–[8], podczas gdy brak odpowiedzi na leczenie raportowano dla 0,3% pierwszych wstrzyknięć oktokogu alfa [47],
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroktokog alfa [1]–[8], podczas gdy w trakcie leczenia oktokogiem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu [47] i 14,5% pacjentów w badaniu [49]) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta lecznego efmoroktokogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [1]–[8], natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących oktokog alfa [49] (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu [49] okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu [1]–[8]),
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroktokogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania [1]–[8], jak i podczas długoterminowego leczenia [18] nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii oktokogiem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8%

pacjentów w badaniu [25], 23,9% pacjentów w badaniu [46], 15,0% pacjentów w badaniu [47], 19,3% pacjentów w badaniu [48], 29,1% pacjentów w badaniu [49], 28,0% pacjentów w badaniu [50]).

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [51]–[61] świadczą o wysokiej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Wskazują również na możliwą przewagę efmoroktokogu alfa nad innymi czynnikami krzepnięcia krwi stosowanymi w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Wyniki przeprowadzonych analiz post-hoc [51]–[53] badania A-LONG sugerują, że **stosowanie leczenia profilaktycznego efmoroktokogiem alfa może ograniczyć częstość wstrzyknięć leku w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII przy równoczesnym utrzymaniu niskiego wskaźnika częstości krwawień oraz porównywalnego poziomu zużycia leku.** Aż u 98,8% pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (pacjenci w wieku 12–65 lat) zredukowano częstość wstrzyknięć efmoroktokogu alfa, a mediana przerwy (średnia) pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku wynosiła 3,5 (3,9) dni. U 30% pacjentów zachowano 5-dniowy interwał pomiędzy podaniami efmoroktokogu alfa. Pozostałe badania o niższej wiarygodności sugerują, że czas do osiągnięcia aktywności leku na poziomie 1 j.m./dL, okres półtrwania leku oraz wyjściowe stężenie czynnika von Willebranda w osoczu stanowią ważne predyktory wskazujące na możliwość wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami efmoroktokogu alfa, a sama znajomość wyjściowego poziomu czynnika von Willebranda może być pomocna w określeniu częstości dawkowania efmoroktokogu alfa u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A [54]. Co więcej, rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) może również przyczynić się do zmniejszenia miana inhibitorów czynnika VIII powstałych w trakcie wcześniejszego leczenia rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII [60].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Na podstawie badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [67]–[70] można wnioskować, że **rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa,** porównywalnym do profilu bezpieczeństwa rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII. Co więcej, autorzy opracowań wtórnych [11] wskazują na korzystniejszy profil farmakokinetyczny efmoroktokogu alfa względem oktokogu alfa, charakteryzujący się między innymi dłuższym okresem półtrwania, niższym klirensem oraz wyższą całkowitą ekspozycją ogólnoustrojową, co przekłada się na możliwość osiągnięcia takich samych efektów klinicznych jak podczas leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia, przy zastosowaniu rzadszych wstrzyknięć i prawdopodobnie niższych dawek leku, wynikających z długookresowego działania analizowanej interwencji.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów zidentyfikowanych **opracowań (badań) wtórnych** [71]–[79], w których przedstawiono zestawienia danych z pierwotnych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, wskazują, że **rutynowa profilaktyka z zastosowaniem efmoroktokogu alfa może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku innych produktów rFVIII.** Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu z innymi rFVIII potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii [71]–[79].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) charakteryzuje się wysoką skutecznością i profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów chorych na hemofilią A. Również rekombinowany czynnik krzepnięcia (oktokog alfa) stosowany w ramach profilaktyki jest skuteczny w przeciwdziałaniu krwawieniom. **Najistotniejszą przewagą interwencji wnioskowanej (rFVIII-Fc; efmoroktokog alfa) w porównaniu z wybranym komparatorem**

jest możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć dożylnych (nawet raz w tygodniu w porównaniu z najczęściej stosowanym schematem 3-4 wstrzyknięć oktokoгу alfa w tygodniu), oraz możliwość zmniejszenia dawkowania podczas terapii profilaktycznej, co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię A i co stanowi istotę oraz cel połączenia rekombinowanego czynnika FVIII z białkiem fuzyjnym Fc, jak również przekłada się na zmniejszenie kosztów terapii. Stosowanie rzadszych wstrzyknięć efmoroktokogu alfa, a co za tym idzie mniejsze ryzyko pominięcia dawki przez chorego w porównaniu do terapii oktokoгіem alfa, potencjalnie może przekładać się na lepsze stosowanie się do zaleceń i przestrzeganie schematu leczenia przez pacjentów. Istotną kwestię stanowi też brak przypadków rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa, jak również dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [174], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [175] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [176].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [174] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 23.06.–10.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2015 rok), aktualizacja wyszukiwania w dniach 05.05.–10.05.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2016 dla baz *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz 10.05.2016 rok dla pozostałych przeszukiwanych baz). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 23.06.–10.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania 10.08.2016), aktualizacja wyszukiwania w dniach 05.05.–10.05.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2016 dla baz *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz 10.05.2016 rok dla Trip Database oraz U.S. National of Health (www.clinicaltrials.gov)). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nieleczone czynnikami osoczopochodnymi,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),
- komparatory/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR), roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia, przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami, zastosowana profilaktyczna dawka rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. *recombinant human coagulation factor VIII, Fc fusion protein*; rFVIIIFc) – efmoroktokogu alfa na wstrzyknięcie, ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu rFVIIIFc (efmoroktokog alfa), zastosowana dawka rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia, liczba podanych wstrzyknięć rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) niezbędna do zatrzymania krwawienia, czas od podania ostatniego wstrzyknięcia rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) do momentu zatrzymania krwawienia, liczba wstrzyknięć rFVIIIFc na pacjenta na rok, jakość życia, rezygnacja z udziału w badaniu, rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia, ocena badacza/lekarza dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu, profil farmakokinetyczny, ryzyko rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy na ciężką postać hemofilii A do 18. roku życia,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa względem wybranego komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej – oktokog alfa) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa i wybranego komparatora – oktokogu alfa z naturalnym przebiegiem choroby,
- w przypadku analizowanej interwencji (efmoroktokogu alfa) badania z randomizacją, jak również badania o niższej wiarygodności,
- w przypadku komparatora (oktokog alfa) badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań również badania o średniej wiarygodności (prospektywne z grupą kontrolną),
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [174].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań z randomizacją naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności badań bez randomizacji z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [174]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań bez randomizacji (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie niegorszy [ang. *non-inferiority*]).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*; SD) lub błędą standardowego (ang. *standard error*; SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *relative benefit*; RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej

uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*; RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [177].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*; OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) lub średniej różnicy (ang. *mean difference*; MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,

- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. Badania oceniano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki.

2.9.3. ZESTAWIENIE DANYCH

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [176]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [185].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dzieci (do 18. roku życia) z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczone czynnikami osoczo pochodnymi.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (produkt leczniczy Elocta®, efmoroktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII – oktokog alfa. Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep [187]. Oktokog alfa finansowany jest ze środków publicznych w ramach listy B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w grupie limitowej 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante.

W ww. grupie limitowej finansowane są następujące preparaty oktokogu alfa:

- Advate w dawce: 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.,
- Kogenate Bayer w dawce: 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m.,
- Recombinate w dawce: 1000 j.m., 250 j.m., 500 j.m.

Wszystkie ww. preparaty finansowane są w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” i są bezpłatne dla pacjenta z uwagi na sposób refundacji.

Szczegółowe informacje dotyczące oktokogu alfa oraz koszty poszczególnych preparatów i rzeczywisty koszt dla płatnika publicznego 1 opakowania poszczególnych preparatów oktokogu alfa zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [185]).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - częstość krwawień,

- liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami,
- skuteczność hemostatyczna,
- utrata krwi podczas zabiegu,
- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR),
- roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia,
- przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami,
- zastosowana profilaktyczna dawka rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. *recombinant human coagulation factor VIII, Fc fusion protein*; rFVIII Fc) – efmoroktokog alfa na wstrzyknięcie,
- ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIII Fc (efmoroktokog alfa),
- zastosowana dawka rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia,
- liczba podanych wstrzyknięć rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) niezbędna do zatrzymania krwawienia,
- czas od podania ostatniego wstrzyknięcia rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) do momentu zatrzymania krwawienia,
- liczba wstrzyknięć rFVIII Fc na pacjenta na rok,
- jakość życia,
- rezygnacja z udziału w badaniu,
- rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia,
- ocena badacza/lekarza dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu,
- profil farmakokinetyczny,
- ryzyko rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię A w wieku do 18. roku życia.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Badanie obserwacyjne				
Pacjenci pediatryczni (do 12. roku życia) chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa	-	KIDS A-LONG [1]–[8]
Badania z randomizacją częściową				
Pacjenci w wieku 12–65 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa	-	A-LONG [8]–[17]
Badania z randomizacją w I fazie badania, w kolejnych fazach bez randomizacji				
Pacjenci chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII	wiek 12–60 lat	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	-	[26]
	wiek ≥10 lat			[28]
	wiek >7–65 lat			[39]–[41]
Badania z randomizacją				
Pacjenci pediatryczni (1–7 lat) chorzy na ciężką postać hemofilii A (brak informacji czy pacjenci byli przed rozpoczęciem badania leczeni czynnikami VIII)		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	-	[25]
Pacjenci w wieku 12–60 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII				[27]
Pacjenci w wieku 12–50 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII				[29]–[38]
Przedłużona faza badań (ang. extension study) KIDS A-LONG i A-LONG				
Pacjenci pediatryczni (do 12. roku życia) chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII oraz pacjenci w wieku 12–65 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa	-	[18]–[24]
Badanie kohortowe				
Pacjenci w wieku 12–55 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	-	[42]–[43]
Badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną				
Pacjenci w wieku 12–55 lat chorzy na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII		Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	-	[44]
Badania opisowe, prospektywne bez grupy kontrolnej				
Pacjenci pediatryczni chorzy na hemofilię A	Ciężka postać hemofilii A; wiek: 2–50 miesięcy; pacjenci wcześniej nie leczeni czynnikami VIII	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	-	[46]

	Ciężka postać hemofilii A; wiek ≤4 lat; pacjenci wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami VIII			[47], [48]
	Ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii A; wiek <6 lat; pacjenci wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami VIII			[49]
	Ciężka postać hemofilii A; wiek: 0–43 miesięcy; pacjenci wcześniej nie leczeni czynnikami VIII			[50]
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci chorzy na hemofilię A	Analiza <i>post-hoc</i>	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[51]-[53], [54], [55],
	Analiza w oparciu o wyniki badań A-LONG, Kids A-LONG	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[56]
	Analiza w oparciu o wyniki badań A-LONG, Kids A-LONG, ASPIRE	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[57], [58]
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[59]
	Opis przypadku	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[60], [61]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)				
Pacjenci chorzy na hemofilię A i B	Badania nieopublikowane	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[62]
Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek ≥12 lat)				[63]
Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek 4 miesiące do 6 lat)				[64]
Pacjenci chorzy na hemofilię A (wiek do 5 lat)				[65]
Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek ≥12 lat)				[66]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z hemofilią A	EMA (ChPL, EPAR)	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIIFc) – efmoroktokog alfa		[67], [68], [69]
	Raporty FDA			[70]
	Raporty <i>Health Canada</i>			Brak
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)			Brak
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands</i>		-	

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

5. Analiza efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu chorych na ciężką postać hemofilii A w wieku do 18. roku życia.



Pharmacovigilance Centre Lareb, URPL			
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z hemofilią A	Meta-analizy	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa	[71]–[72], [73], [74]
Pacjenci z hemofilią A	Analiza przedstawiająca modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>)		[75]
Pacjenci z hemofilią A i B	Przeglądy systematyczne		[76], [77]
Dorośli i dzieci z ciężką postacią hemofilii A	Raporty HTA		[78]
Pacjenci z hemofilią A	Ocena raportu HTA agencji IQWiG		[79]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ELOCTA®) W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 18. ROKU ŻYCIA

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. Należy jednak zaznaczyć, że zidentyfikowano badania, w których przedstawiono porównanie bezpośrednie profilu farmakokinetycznego interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym) z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (oktokog alfa) - KIDS A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17].

Zidentyfikowane dwa badania dotyczyły zastosowania technologii wnioskowanej - rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa, w leczeniu pacjentów chorych na ciężką postać hemofilii A (badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17]). Ponadto odnaleziono badanie o akronimie ASPIRE [18]–[24] stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań KIDS A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17]. W przypadku komparatora zdecydowano o przedstawieniu wyników z odnalezionych badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, w związku z tym w analizie uwzględniono badania z randomizacją/częściową randomizacją lub randomizacją tylko w jednej z faz badania oraz prospektywne badania (opisowe/obserwacyjne) z grupą kontrolną. Omówiono 8 badań dotyczących zastosowania komparatora - rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII) – oktokog alfa (badanie o akronimie ESPRIT [25], badanie Abshire i wsp. 2000 [26], badanie Powell i wsp. 2007 [27], badanie

Tarantino i wsp. 2004 [28], badanie o akronimie SPINART [29]–[38], badanie Valentino i wsp. 2012 [39]–[41], badanie o akronimie POTTER [42]–[43], badanie Martinowitz i wsp. 2011 [44]). Dodatkowo zdecydowano o włączeniu 5 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej (badanie Bray i wsp. 1994 [46], badanie Kreuz i wsp. 2005 [47], badanie Giangrande i wsp. 2002 [48], badanie Auerswald i wsp. 2012 [49], badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]), ponieważ stanowiły one doniesienia dotyczące stosowania oktokogu alfa u pacjentów pediatrycznych wcześniej nie leczonych innymi czynnikami krzepnięcia (w tym osoczopochodnymi), a więc populacji pacjentów w pełni zgodnej z wnioskowaną. Należy zaznaczyć, że brak jest badań dotyczących stosowania analizowanej interwencji – efmoroktokogu alfa, u pacjentów wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII.

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. Również przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanych interwencji było niemożliwe ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach dotyczących efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa. Ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania oceniające efektywność kliniczną efmoroktokogu alfa, różniły się w zakresie analizowanej populacji (badanie KIDS A-LONG - populacja dzieci do 12. roku życia [1]–[8] oraz badanie A-LONG – populacja mieszana uwzględniająca dzieci i dorosłych w wieku 12–65 lat [8]–[17]) jak również stosowanego schematu leczenia oraz dawkowania efmoroktokogu alfa nie było możliwości przeprowadzenia agregacji wyników ww. badań. Również w przypadku badań oceniających efektywność kliniczną komparatora (oktokog alfa) przeprowadzenie agregacji wyników było niemożliwe ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni w różnym wieku lub populacje mieszane uwzględniające zarówno dzieci jak i dorosłych; różnice w zakresie stosowanej terapii przed rozpoczęciem badania), schematu leczenia oraz stosowanych dawek oktokogu alfa, jak również czasu trwania okresu leczenia i obserwacji. Należy również podkreślić, że zidentyfikowane badania z randomizacją bądź częściową randomizacją dotyczyły losowego przydziału uczestników do grup stosujących tę samą interwencję, ale w różnych schematach dawkowania. Z tego względu nie było także możliwości przeprowadzenia obliczeń parametrów względnych i bezwzględnych między poszczególnymi grupami.

W związku z tym w ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o przedstawieniu zestawienia danych z poszczególnych badań dla porównywanych leków. Jednocześnie podjęto decyzję o przedstawieniu wyników w podziale na badania dotyczące populacji dzieci do 18. roku życia oraz populacji mieszanej uwzględniającej dzieci i dorosłych jednocześnie. Dodatkowo opracowano zestawienie danych w formie tabelarycznej dla badań dotyczących efektywności klinicznej analizowanych interwencji tylko populacji pediatrycznej, czyli populacji pacjentów zgodnej z populacją wnioskowaną.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ELOCTA®), W LECZENIU CHORYCH DO 12. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte (ang. *open label*), wielośrodkowe badanie III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII-Fc) – efmoroktokog alfa, stosowanego w leczeniu dzieci w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A – badanie o akronimie KIDS A-LONG opisane w 8 referencjach pierwotnych [1]–[8] (1. publikacja pełnotekstowa [1]; 2 publikacje stanowiące dane z rejestru [2], [4]; 2 raporty z badania dostarczone przez Zamawiającego [*date on file*] [7], [8] oraz 3 abstrakty konferencyjne [3], [5], [6]). Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania ASPIRE [18]–[24] dotyczącego długoterminowego stosowania efmoroktokogu alfa u dzieci w wieku do 12 roku życia, biorących wcześniej udział w badaniu KIDS A-LONG. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

W badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8] wzięli udział pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A (endogenna aktywność czynnika krzepnięcia VIII < 1 j.m./dL lub udokumentowany genotyp warunkujący ciężką postać hemofilii A), leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII (pacjenci, którzy stosowali leczenie rekombinowanymi lub osoczowymi czynnikami krzepnięcia VIII przez co najmniej 50 dni ekspozycji [ang. *exposure day*; ED – definiowany jako 24-godzinny okres, w czasie którego dany czynnik krzepnięcia był podawany raz lub więcej razy]). Uczestników podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowili pacjenci w wieku do 6 lat (N=36), natomiast grupa II to chorzy w wieku od 6 do 12 lat (N=35). Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego około 28 tygodni, którego mediana wynosiła 26,3 tygodnia. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa, podawany dożylnie dwa razy w tygodniu jako leczenie profilaktyczne w dawce 25 j.m./kg w 1. dniu oraz 50 j.m./kg w dniu 4. Dodatkowo, dawka mogła być zwiększana do maksymalnej dawki 80 j.m./kg z minimalnym odstępem 2 dni między kolejnymi podaniami leku, w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne dla danego pacjenta oraz obserwację występowania krwawień. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa (N=69) natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej (N=71) czyli wszystkich

pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę czynnika krzepnięcia VIII – przed rozpoczęciem właściwej fazy badania, w celu przeprowadzenia analizy farmakokinetycznej [1]–[8].

W badaniu zaplanowano również ocenę profilu farmakokinetycznego stosowanych leków u co najmniej 12 pacjentów z każdej z grup wiekowych, jeszcze przed rozpoczęciem profilaktyki efmoroktokogiem alfa. Pacjenci przed rozpoczęciem terapii efmoroktokogiem alfa przyjmowali jeden z rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (oktokog alfa – produkty lecznicze Advate®, Helixate®, Kogenate®, Recombinate®; moroctocog alfa – produkty lecznicze ReFacto®, ReFacto AF®, Xyntha®) lub z osoczowych czynników krzepnięcia VIII (produkty lecznicze Aleviate®, Factane®, Haemisolvate®, Immunate®). Oceny profilu farmakokinetycznego wcześniej stosowanych preparatów FVIII dokonywano po 72-godzinnym okresie wymywania, po którym dany lek z grupy FVIII stosowany podczas wcześniejszej terapii przez pacjenta podawano w dawce 50 j.m./kg. Po kolejnym okresie wymywania dokonywano oceny farmakokinetycznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc - efmoroktokog alfa (rFVIIIFc) stosowanego w dawce 50 j.m./kg.

W badaniu ASPIRE [18]–[24] wzięli udział pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, którzy ukończyli udział w badaniu KIDS A-LONG (N=61, w tym 30 pacjentów w wieku <6 lat i 31 pacjentów w wieku 6–12 lat) oraz chorzy którzy ukończyli badanie o akronimie A-LONG [8]–[17], opisane szczegółowo w rozdziale 5.2. W trakcie trwania badania ASPIRE pacjenci stosowali jeden z 4 schematów leczenia efmoroktokogiem alfa: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne, zmodyfikowane leczenie profilaktyczne lub leczenie doraźne. Pacjenci otrzymujący zindywidualizowane leczenie profilaktyczne stosowali efmoroktokog alfa w dawce 25–65 j.m./kg co 3–5 dni lub otrzymywali efmoroktokog alfa dwa razy w tygodniu – 20–65 j.m./kg w pierwszym dniu tygodnia i 40–65 j.m./kg w czwartym dniu tygodnia. W przypadku pacjentów w wieku <12 lat, lekarz mógł dostosowywać dawkę leku do maksymalnej dawki 80 j.m./kg podawanej co dwa dni, w celu utrzymania odpowiedniego poziomu aktywności czynnika VIII i zapobieganiu samoistnym krwawieniom. W grupie pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę efmoroktokog alfa podawano w dawce 65 j.m./kg co 7 dni. Pacjenci, u których optymalne leczenie nie zostało osiągnięte podczas stosowania zindywidualizowanej lub cotygodniowej profilaktyki efmoroktokogiem alfa, mogli rozpocząć zmodyfikowaną terapię profilaktyczną efmoroktokogiem alfa. Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne polegało na dostosowywaniu dawek oraz przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku konkretnie do danego pacjenta, poprzez rzadsze wstrzyknięcia leku, podawanie prewencyjnych dawek leku przed planowanym przez pacjenta wzmożonym wysiłkiem, stosowanie leku w dawkach pozwalających na utrzymanie aktywności czynnika krzepnięcia VIII powyżej minimalnego poziomu 3%. Badacz nie był ograniczony tylko do ww. opcji modyfikacji leczenia profilaktycznego, ale każda planowana zmiana musiała być konsultowana z monitorem badań klinicznych reprezentującym sponsora. Pacjenci mogli

zmieniać stosowany schemat leczenia w chwili na etapie włączenia do badania oraz w każdym momencie trwania przedłużonej fazy badania. Pacjenci w wieku <12 lat mogli otrzymywać jedynie zindywidualizowaną lub zmodyfikowaną terapię profilaktyczną efmoroktokogiem alfa, natomiast dzieci powyżej 12. roku życia mogły wybrać jeden z czterech możliwych schematów leczenia. Z tego względu liczba pacjentów otrzymujących dany schemat leczenia zmieniała się w trakcie trwania badania. Prawie wszyscy pacjenci (N=59/61 – 96,7% pacjentów) uczestniczący wcześniej w badaniu KIDS A-LONG kontynuowali stosowane uprzednio zindywidualizowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa, natomiast dwóch pacjentów po włączeniu do badania ASPIRE przeniesiono do grupy stosującej zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa. Żaden z pacjentów uczestniczący wcześniej w badaniu KIDS A-LONG nie zmienił stosowanego schematu leczenia podczas trwania badania ASPIRE [18]–[24].

Badanie ASPIRE nie zostało jeszcze zakończone, planowany koniec badania przypada na grudzień 2018 roku. Dla pacjentów przechodzących z badania KIDS A-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu ASPIRE wynosiła 23,9 tygodni (10,6 tygodnia dla pacjentów <6 roku życia i 28,7 tygodni dla pacjentów w wieku 6–12 lat). W momencie zbierania wstępnych danych (przedstawionych w publikacji referencyjnej [18]) 22 pacjentów (36,1%) zakończyło 6-miesięczny okres leczenia. Od rozpoczęcia badania KIDS A-LONG do momentu zbierania wstępnych danych w badaniu ASPIRE, mediana czasu leczenia efmoroktokogiem alfa wynosiła 51,1 skumulowanych tygodni (23 pacjentów – 37,7% otrzymywało lek \geq 1 rok), mediana skumulowanych dni ekspozycji (ED) na efmoroktokog alfa wynosiła 103,0 (35 pacjentów – 57,4% otrzymywało efmoroktokog alfa przez \geq 100 dni ekspozycji) [18]–[24].

Zastosowane dawki leków rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta® [67] oraz Advate® [187].

W badaniu KIDS A-LONG [1]–[8] głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni). Test przeprowadzano podczas każdej wizyty w klinice, po 48-godzinnym okresie wymywania leku.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu KIDS A-LONG [1]–[8] były:

- profil farmakokinetyczny stosowanych leków (metodę oceny analizowanego punktu końcowego opisano szczegółowo powyżej),
- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie samoistne lub pourazowe) i miejsca krwawienia,

- roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów,
- ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIIIFc – efmoroktokogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia o charakterze pourazowym oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie,
- zastosowana dawka efmoroktokogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia,
- ogólne roczne zużycie efmoroktokogu alfa przez jednego pacjenta, stosowanego w zapobieganiu i leczeniu epizodów krwawienia,
- liczba podanych wstrzyknięć efmoroktokogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia,
- czas od podania ostatniego wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa do momentu zatrzymania krwawienia,
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy:
 - ang. *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) – w wersji dla dzieci (ocena przeprowadzona u dzieci w wieku 5–18 lat) i odpowiedniej wersji dla rodziców; im wyższy wynik uzyskany na podstawie tego kwestionariusza tym lepsza jakość życia,
 - ang. *Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale* – wersja dla rodziców, skala składająca się z 6 domen (łatwość i wygoda, skuteczność, uciążliwość, ocena opieki specjalistów i pielęgniarów, ocena opieki szpitala/ośrodka, ogólne zadowolenie z terapii); im niższy wynik uzyskany w tej skali tym lepsza jakość życia,
 - ang. *European Quality of Life-5 Dimensions Youth* (EQ-5D-Y) – wersja dla dzieci; skala składająca się z 5 domen (mobilność, ocena siebie, wykonywanie zwykłych czynności, odczuwanie bólu lub dyskomfortu, uczucie zmartwienia, smutku, nieszczęścia),
- rezygnacja z udziału w badaniu,
- rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia,
- profil bezpieczeństwa (w tym: jakiegokolwiek działania niepożądane, szczególnie działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zgonu lub rezygnacji z leczenia) [1]–[8].

W badaniu ASPIRE [18]–[24] głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu ASPIRE [18]–[24] były:

- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate; ABR*),
- liczba dni ekspozycji na efmoroktokog alfa,
- ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie epizodów krwawienia,
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane),

- liczba wstrzyknięć i dawka efmoroktokogu alfa na jedno wstrzyknięcie konieczna do zatrzymania krwawienia,
- odpowiedź hemostatyczna u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom operacyjnym.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA HEMOFILIĘ A W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA

Tabela 2. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień (ABR); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)	Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)	Wszyscy pacjenci Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - ogółem		[1], [7], [8]	0,00 [0,00; 3,96]; 0,0; 10,5 (2,25 ± 2,98) N=35	2,01 [0,00; 4,04]; 0,0; 27,2 (2,99 ± 5,02) N=34	1,96 [0,00; 3,96]; 0,0; 27,2 (2,62 ± 4,10) N=69
Roczny wskaźnik krwawień (ABR); n (%)	ABR=0	[7]	18 (51,4%) N=35	14 (41,2%) N=34	32 (46,4%) N=69
	ABR>0–5		10 (28,6%) N=35	13 (38,2%) N=34	23 (33,3%) N=69
	ABR>5–10		6 (17,1%) N=35	6 (17,6%) N=34	12 (17,4%) N=69
	ABR>10–20		1 (2,9%) N=35	0 (0,0%) N=34	1 (1,4%) N=69
	ABR>20		0 (0,0%) N=35	1 (2,9%) N=34	1 (1,4%) N=69
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - ostatnie 3 miesiące badania		[1], [7], [8]	0,00 [0,00; 4,01]; 0,0; 12,0 (2,78 ± 3,89) N=26	0,00 [0,00; 4,01]; 0,0; 8,0 (2,56 ± 3,15) N=33	0,00 [0,00; 4,01]; 0,0; 12,0 (2,66 ± 3,47) N=59
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – krwawienia samoistne		[1]	0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 7,9 N=35	0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 19,8 N=34	0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 19,8 N=69
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – samoistne krwawienia do stawów			0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 6,0 N=35	0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 14,8 N=34	0,00 [0,00; 0,00]; 0,0; 14,8 N=69
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – krwawienia pourazowe			0,00 [0,00; 2,01]; 0,0; 6,5 N=35	0,00 [0,00; 2,12]; 0,0; 7,9 N=34	0,00 [0,00; 2,04]; 0,0; 7,9 N=69
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w zależności od miejsca i typu krwawienia; mediana; zakres	Do stawów	Ogólnie	0,00 0,0; 6,3 N=35	0,00 0,0; 17,3 N=34	Bd
		Samoistne	0,00 0,0; 6,0 N=35	0,00 0,0; 14,8 N=34	
		Pourazowe	0,00 0,0; 4,2 N=35	0,00 0,0; 4,2 N=34	
	Do mięśni	Ogólnie	0,00 0,0; 4,2	0,00 0,0; 4,9	

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)	Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)	Wszyscy pacjenci Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD)/ n(%)
	Samoistne		N=35	N=34	
			0,00 0,0; 4,0 N=35	0,00 0,0; 2,5 N=34	
			0,00 0,0; 4,2 N=35	0,00 0,0; 4,1 N=34	
	Pourazowe		0,00 0,0; 4,3 N=35	0,00 0,0; 2,1 N=34	
			0,00 0,0; 2,0 N=35	0,00 0,0; 0,0 N=34	
			0,00 0,0; 4,3 N=35	0,00 0,0; 2,1 N=34	
	Ogólnie		0,00 0,0; 2,2 N=35	0,00 0,0; 7,4 N=34	
			0,00 0,0; 0,0 N=35	0,00 0,0; 6,0 N=34	
			0,00 0,0; 2,2 N=35	0,00 0,0; 4,9 N=34	

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); ABR – roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*); Bd – brak danych; SD – odchylenie standardowe; n – liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że u 46,4% (N=32) uczestników badania nie obserwowano żadnych krwawień, w tym osoby poniżej 6 lat stanowiły 51,4% (N=18), a osoby między 6. a 12. rokiem życia stanowiły 41,2% (N=14). **Mediana rocznego wskaźnika krwawień (N=69) wyniosła 1,96 ogółem** oraz 0,00 dla ostatnich 3 miesięcy trwania badania (analiza uwzględniała pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu ≥24 tygodnie). **Warto również zaznaczyć, że mediana rocznego wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia (samoistne, pourazowe) oraz miejsca (krwawienie do stawów) wyniosła 0,00 dla poszczególnych grup wiekowych oraz obu grup łącznie [1], [7], [8].**

Tabela 3. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat	Grupa 6–12 lat
Pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania			
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>) -	[1],[7], [8]	1,50 [0,00; 8,00] (2,16 ± 2,22)	2,50 [0,00; 36,00] (5,97 ± 8,17)

mediana [IQR]; (średnia ± SD)		N=32	N=30
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) - mediana [IQR]; (średnia ± SD)		0,00 [0,00; 10,50] (1,95 ± 2,77) N=32	2,01 [0,00; 27,20] (3,32 ± 5,26) N=30
Różnica - MD [IQR]; (średnia ± SD)		-0,41 [-8,00; 6,20] (-0,20 ± 3,20)	-1,00 [-34,00; 22,20] (-2,64 ± 9,70)
Pacjenci stosujący leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania			
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>) - mediana [IQR]	[1],[7], [8]	10,00 [10,00; 16,00] N=3	13,50 [11,00; 19,00] N=4
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) - mediana [IQR]		3,96 [2,60; 9,90] N=3	0,00 [0,00; 2,10] N=4
Różnica - MD [IQR]		-6,11 [-7,40; -6,00]	-13,50 [-16,90; -11,00]

IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*); ABR – roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*); SD – odchylenie standardowe; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym; FVIII-czynnik krzepnięcia VIII; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przez rozpoczęciem badania podczas stosowania czynników krzepnięcia VIII (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego **wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) zarówno u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FVIII jak i leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania**, w grupie osób poniżej 6. roku życia jak i w grupie osób między 6. a 12. rokiem życia [1], [7], [8].

Tabela 4. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci, u których określono występowanie co najmniej 1. stawu docelowego [^] przed rozpoczęciem badania N=13#	Pacjenci, u których nie określono występowania stawu docelowego [^] przed rozpoczęciem badania N=56
Odsetek pacjentów stosujących epizodyczne leczenie FVIII przed rozpoczęciem badania		23,1%	7,1%
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania - mediana [IQR]; zakres	[1], [6]	8,0 (4,0; 11,0) 1,0; 28,0	2,0 (1,0; 4,0) 0,0; 36,0
		<6 lat N=6	6-12 lat N=7
		6,0 (1,0; 8,0)	11,0 (5,0; 15,0)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania- mediana [IQR]; zakres	[1], [6]	0,0 (0,0; 5,8) 0,0; 27,2	2,0 (0,0; 3,9) 0,0; 10,5
		<6 lat N=6	6-12 lat N=7
		2,8 (0,0; 6,0),	0,0 (0,0; 5,8),

[^] - stawem docelowym określano staw, do którego występowały co najmniej 3 krwawienia w okresie 6 miesięcy; # - u 11 pacjentów występował jeden staw docelowy, u 2 pacjentów występowały po 2 stawy docelowe; IQR – rozstęp kwartyłowy (ang.

interquartile range); Bd – brak danych; ABR – roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*); N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym; FVIII-czynniki krzepnięcia VIII.

Przeprowadzona analiza wykazała, że u pacjentów z ciężką hemofilią A, u których stwierdzono występowanie stawów docelowych, leczenie profilaktyczne **rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa)** skutkowało **redukcją rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu do profilaktycznego leczenia oktokogiem alfa przed rozpoczęciem badania.**

Dodatkowo należy zaznaczyć, że z 13 pacjentów, u których określono występowanie co najmniej 1. stawu docelowego (stawu, do którego występowały co najmniej 3 krwawienia w okresie 6 miesięcy) przed rozpoczęciem badania, po rozpoczęciu leczenia profilaktycznego efmoroktokogiem alfa (rFVIIIFc), u 12 pacjentów nie obserwowano już stawów, do których wystąpiłyby co najmniej 3 krwawienia w okresie 6 miesięcy. Ponadto w trakcie trwania badania, u żadnego z pacjentów nie obserwowano powstania nowego stawu docelowego [6].

Tabela 5. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem średniej tygodniowej dawki i przerw między kolejnymi wstrzyknięciami; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD) N	Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD) N	Wszyscy pacjenci Mediana [IQR]; zakres; (średnia ± SD) N
Leczenie profilaktyczne					
Średnia tygodniowa dawka [j.m./kg]	Ogółem	[1]–[8]	91,63 [84,72; 104,56] 69,90; 158,60 (95,79 ± 18,26) N=35	86,88 [79,12; 103,08] 71,40; 139,20 (91,49 ± 16,58) N=34	88,11 [80,29; 103,10] 69,90; 158,60 (93,67 ± 17,46) N=69
	Ostatnie 3 miesiące badania		101,86 [80,50; 117,50] 69,20; 175,20 (102,03±25,04) N=26	88,97 [79,79; 105,11] 67,00; 151,00 (94,23 ± 18,47) N=33	92,51 [79,79; 109,00] 67,00; 175,20 (97,67 ± 21,77) N=59
Średnia przerwa między dawkami [dni]	Ogółem		3,50 [3,47; 3,51] N=35	3,49 [3,46; 3,51] N=34	3,49 [3,46; 3,51] N=69
	Ostatnie 3 miesiące badania		3,49 [3,45; 3,52] N=26	3,49 [3,46; 3,52] N=33	3,49 [3,45; 3,52] N=59

IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w przypadku leczenia profilaktycznego wyniosła około 3,5 dnia**, zarówno analizując wyniki dla całego okresu leczenia badania jak i ostatnich 3 miesięcy leczenia. Warto również zaznaczyć, że u

89,9% uczestników badania (N=62) w ciągu trwania badania nie zmieniono początkowo ustalonego schematu podawania leku dwa razy w tygodniu. **Co więcej u 46 z 62 uczestników (74,2%) doszło do zmniejszenia częstotliwości dawkowania rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu z wcześniejszym stosowaniem FVIII trzy razy w tygodniu.** Mediana średniej tygodniowej dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w ciągu całego okresu leczenia profilaktycznego wyniosła 88,11 j.m./kg [IQR: 80,29; 103,08]. Warto również zaznaczyć, że mediana średniej tygodniowej dawki była nieznacznie wyższa w grupie osób poniżej 6. roku życia w porównaniu do pacjentów między 6. a 12. rokiem życia (odpowiednio: 91,63 oraz 86,88 j.m./kg) [1], [7], [8].

Tabela 6. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem średniej tygodniowej dawki; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat	Grupa 6–12 lat
Pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania			
Średnia tygodniowa dawka FVIII [j.m./kg] przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>) - mediana [IQR]	[1],[7],[8]	97,75 [76,50; 119,00] N=32	102,50 [78,00; 129,00] N=30
Średnia tygodniowa dawka rFVIII Fc [j.m./kg] w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) - mediana [IQR]		90,55 [83,19; 104,59] N=32	87,66 [79,71; 104,05] N=30
Różnica – MD*		-7,20	-14,84

*Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); FVIII – czynniki krzepnięcia VIII; rFVIII Fc – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Analiza wykazała, że **w grupie dzieci wcześniej leczonych profilaktycznie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII)** obserwowano tendencję do zmniejszenia mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas stosowania rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego FVIII, przy podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień.

Warto zaznaczyć, że mediana rocznego zużycia rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) wyniosła 5146,30 j.m./kg [zakres: 3695; 8474] w grupie pacjentów poniżej 6. roku życia oraz 4699,60 j.m./kg [zakres: 3819; 8230] w grupie między 6. a 12. rokiem życia. Zużycie rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) oceniane w ciągu ostatnich 3 miesięcy leczenia u pacjentów, biorących udział w badaniu co najmniej 24 tygodnie, wyniosła odpowiednio: <6 lat – 5444,40 j.m./kg [zakres: 3587; 9425] oraz 6–12 lat – 4914,20 j.m./kg [zakres: 3650; 8312] [8].

Tabela 7. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – wpływ zastosowanej dawki na epizody krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=35	Grupa 6–12 lat N=34	Wszyscy pacjenci
---------------	------	----------------------	------------------------	------------------

					N=69
Leczenie epizodów krwawienia					
Dawka na epizod krwawienia [j.m./kg]	Liczba epizodów krwawienia [n]		38	48	86
	Średnia dawka na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] - mediana [zakres] (średnia ± SD)	[1]–[8]	51,35 [13,90; 91,30] (48,06 ± 18,30)	48,15 [14,00; 77,00] (44,69 ± 17,01)	49,69 [13,90; 91,30] (46,18 ± 17,57)
	Całkowita dawka [j.m./kg] - mediana [zakres] (średnia ± SD)		56,40 [13,90; 200,00] (65,42 ± 43,96)	53,49 [14,00; 196,60] (56,99 ± 37,26)	54,90 [13,90; 200,00] (60,71 ± 40,33)
Dawka na jednego pacjenta [j.m./kg]	Liczba pacjentów z epizodem krwawienia		17	20	37
	Średnia dawka na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] - mediana [zakres] (średnia ± SD)	[7]	50,15 [22,6; 67,8] (45,61 ± 14,59)	40,88 [21,1; 59,9] (41,81 ± 12,86)	44,78 [20,1; 67,8] (43,56 ± 13,63)
	Całkowita dawka [j.m./kg] - mediana [zakres] (średnia ± SD)		55,56 [22,6; 150,7] (59,87 ± 33,84)	51,35 [20,1; 152,3] (55,27 ± 33,07)	52,08 [20,1; 152,3] (57,39 ± 33,04)

SD – odchylenie standardowe; n – liczba epizodów krwawienia; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w ciągu trwania badania wystąpiło 86 epizodów krwawienia (w grupie poniżej 6 lat 38 epizodów, w grupie między 6. a 12. rokiem życia 48 epizodów krwawienia). 93% przypadków epizodów krwawienia wymagało zastosowania ≤2 wstrzyknięć rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), przy czym w 81,4% przypadków wystarczyło 1 wstrzyknięcie leku. Na 86 epizodów krwawienia zastosowano łącznie 112 wstrzyknięć. Mediana średniej dawki niezbędnej do zatrzymania krwawienia wyniosła 49,7 j.m./kg i była nieznacznie wyższa w grupie osób do 6. roku życia względem pacjentów w wieku 6-12 lat (51,35 vs 48,15 j.m./kg). Mediana całkowitej zastosowanej dawki niezbędnej do zatrzymania krwawienia wyniosła 54,90 j.m./kg i również była wyższa w grupie poniżej 6 lat w porównaniu do pacjentów między 6. a 12. rokiem życia (56,40 vs 53,49 j.m./kg) [1], [7], [8].

Tabela 8. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć potrzebnych do opanowania epizodów krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=35	Grupa 6–12 lat N=34	Wszyscy pacjenci N=69
Leczenie profilaktyczne				

Liczba epizodów krwawienia		38	48	86
Liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania jednego epizodu krwawienia; mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		1,0 [1,0; 1,0] 1,3 ± 0,66 (1; 4)	1,0 [1,0; 1,0] 1,3 ± 0,82 (1; 5)	1,0 [1,0; 1,0] 1,3 ± 0,75 (1; 5)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 1. wstrzyknięciu leku		29 (76,3%)	41 (85,4%)	70 (81,4%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 2 wstrzyknięciach leku		7 (18,4%)	3 (6,3%)	10 (11,6%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 3 wstrzyknięciach leku		1 (2,6%)	2 (4,2%)	3 (3,5%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 4 wstrzyknięciach leku		1 (2,6%)	1 (2,1%)	2 (2,3%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po >4 wstrzyknięciach leku		0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (1,2%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po >1 wstrzyknięciu leku		9 (23,7%)	7 (14,6%)	16 (18,6%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po ≤2 wstrzyknięciach leku		36 (94,7%)	44 (91,7%)	80 (93,0%)
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po >2 wstrzyknięciach leku		2 (5,3%)	4 (8,3%)	6 (7,0%)
Liczba pacjentów, u których wystąpił co najmniej 1 epizod krwawienia	[7]	17	20	37
Liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania krwawień, u jednego pacjenta, u którego wystąpił co najmniej 1 epizod krwawienia; mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		1,0 [1,0; 1,2] 1,3 ± 0,56 (1; 3)	1,0 [1,0; 1,2] 1,4 ± 0,93 (1; 5)	1,0 [1,0; 1,2] 1,3 ± 0,77 (1; 5)
Liczba pacjentów, u których do opanowania każdego krwawienia^ potrzebowano od 1 do <2 wstrzyknięć leku		14 (82,4%)	17 (85,0%)	31 (83,8%)
Liczba pacjentów, u których do opanowania każdego krwawienia^ potrzebowano od 2 do <3 wstrzyknięć leku		2 (11,8%)	2 (10,0%)	4 (10,8%)
Liczba pacjentów, u których do opanowania każdego krwawienia^ potrzebowano od 3 do <4 wstrzyknięć leku		1 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)
Liczba pacjentów, u których do opanowania każdego krwawienia^ potrzebowano ≥4 wstrzyknięć leku		0 (0,0%)	1 (5,0%)	1 (2,7%)
Liczba pacjentów, u których do opanowania każdego krwawienia^ potrzebowano ≥2 wstrzyknięć leku		3 (17,6%)	3 (15,0%)	6 (16,2%)

^liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania każdego krwawienia została uśredniona dla wszystkich epizodów krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta; IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Analiza wykazała, że do opanowania 81,4% krwawień wystarczyło pojedyncze wstrzyknięcie rFVIII-Fc (efmoroktokogu alfa), u 83,8% pacjentów do opanowania każdego krwawienia potrzebowano <2 wstrzyknięć leku [7]. Dodatkowo Autorzy analizy podają, że mediana czasu od ostatniego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia wynosiła 2,38 dni [7].

Tabela 9. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez pacjenta; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=35 n (%)	Grupa 6–12 lat N=34 n (%)	Wszyscy pacjenci N=69 n (%)
Leczenie profilaktyczne					
W oparciu o wstrzyknięcia leku dla których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie	Liczba wstrzyknięć		45	59	104
	Ocena odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	41 (91,1%)	52 (88,1%)	93 (89,4%)
		Doskonała	27 (60,0%)	28 (47,5%)	55 (52,9%)
		Dobra	14 (31,1%)	24 (40,7%)	38 (36,5%)
		Umiarkowana	4 (8,9%)	5 (8,5%)	9 (8,7%)
		Brak	0 (0,0%)	2 (3,4%)	2 (1,9%)
W oparciu o wszystkie wstrzyknięcia leku	Liczba wstrzyknięć		50	62	112
	Ocena odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	41 (82,0%)	52 (83,9%)	93 (83,0%)
		Doskonała	27 (54,0%)	28 (45,2%)	55 (49,1%)
		Dobra	14 (28,0%)	24 (38,7%)	38 (33,9%)
		Umiarkowana	4 (8,0%)	5 (8,1%)	9 (8,0%)
		Brak	0 (0,0%)	2 (3,2%)	2 (1,8%)
Nie oceniono odpowiedzi		5 (10,0%)	3 (4,8%)	8 (7,1%)	
W oparciu o pierwsze wstrzyknięcia leku dla każdego epizodu krwawienia dla których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie	Liczba wstrzyknięć		35	46	81
	Ocena odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	32 (91,4%)	43 (93,5%)	75 (92,6%)
		Doskonała	23 (65,7%)	22 (47,8%)	45 (55,6%)
		Dobra	9 (25,7%)	21 (45,7%)	30 (37,0%)
		Umiarkowana	3 (8,6%)	1 (2,2%)	4 (4,9%)
		Brak	0 (0,0%)	2 (4,3%)	2 (2,5%)
Nie oceniono odpowiedzi		0 (0,0%)	2 (4,3%)	2 (2,5%)	
W oparciu o wszystkie pierwsze wstrzyknięcia leku dla każdego epizodu krwawienia	Liczba wstrzyknięć		38	48	86
	Ocena odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	32 (84,2%)	43 (89,6%)	75 (87,2%)
		Doskonała	23 (60,5%)	22 (45,8%)	45 (52,3%)
		Dobra	9 (23,7%)	21 (43,8%)	30 (34,9%)
		Umiarkowana	3 (7,9%)	1 (2,1%)	4 (4,7%)
		Brak	0	2 (4,2%)	2 (2,3%)
Nie oceniono odpowiedzi		3 (7,9%)	2 (4,2%)	5 (5,8%)	

n-liczba wstrzyknięć leku; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Analiza wykazała, że 89,4% wszystkich wstrzyknięć rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) oraz 92,6% pierwszych wstrzyknięć rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) dla każdego epizodu krwawienia wiązało się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie [7].

Tabela 10. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez lekarza; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=35 n (%)	Grupa 6–12 lat N=34 n (%)	Wszyscy pacjenci N=69 n (%)
Liczba wszystkich przeanalizowanych odpowiedzi na leczenie			141	165	306
Ocena odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)	Doskonała	[7]	136 (96,5%)	148 (89,7%)	284 (92,8%)
	Skuteczna		5 (3,5%)	15 (9,1%)	20 (6,5%)
	Częściowo skuteczna		0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,7%)
	Nieskuteczna		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

n-suma odpowiedzi na leczenie danego typu ocenianych podczas każdej wizyty, dla wszystkich pacjentów; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Analiza wykazała, że 92,8% wszystkich ocenianych przez lekarza odpowiedzi na leczenie określona została jako doskonała. Dodatkowo Autorzy badania wskazują, że odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza była określana jako doskonała lub skuteczna w 99,3% wszystkich ocen (w tym: 92,8% doskonała odpowiedź, 6,5% skuteczna, 0,7% częściowa odpowiedź leczenie) [7], [8].

Inne oceniane punkty końcowe w ramach badania KIDS A-LONG [1]–[8]

W badaniu KIDS A-LONG [1]–[8] oceniano również hemostatyczną odpowiedź na leczenie w przypadku zabiegów chirurgicznych. W trakcie trwania badania przeprowadzono 7 drobnych zabiegów u 7 pacjentów (2 osoby w grupie <6 lat oraz 5 osób w grupie 6–12 lat). Hemostatyczna odpowiedź na leczenie została oceniona jako doskonała (N=5) lub dobra (N=2) we wszystkich przypadkach [1]–[8].

W badaniu KIDS A-LONG ocenie podano również jakość życia. Wykazano niewielką poprawę jakości życia ocenianej przez pacjentów w wieku 5–18 lat i ich rodziców za pomocą kwestionariusza CHO-KLAT. Jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariusza CHO-KLAT) pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia VIII, pozostała stabilna w trakcie trwania badania. Ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów stosujących leczenie doraźne przed rozpoczęciem badania, przeprowadzenie analogicznej analizy dla tej grupy było niemożliwe. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza ang. *Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale* w zakresie poszczególnych domen pozostawała stabilna lub obserwowano jej niewielką poprawę. Ogólnie, obserwowano wzrost liczby pacjentów, którzy raportowali brak problemów na końcu trwania badania względem wartości początkowych w przypadku 4 z 5 domen oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-Y. Jedynie w przypadku domeny dotyczącej odczucia zmartwienia, smutku, nieszczęścia taka sama liczba pacjentów raportowała brak problemów zarówno na początku jak i na końcu trwania badania. Dodatkowo, na końcu badania obserwowano niewielką poprawę jakości życia ocenianej względem wartości początkowych, przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-Y za pomocą

wizualnej skali analogowej [7]. Przeprowadzona analiza wykazała, że uczestnicy badania wykazywali utrzymanie lub nieznaczną poprawę swojej jakości życia związanej ze zdrowiem po zastosowanym leczeniu efmoroktokogiem alfa. Ogólnie większość uczestników badania wykazała podobną lub zwiększoną aktywność fizyczną w trakcie trwania badania względem aktywności fizycznej raportowanej na początku badania [1]–[8].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 11. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=23 Średnia [95% CI]	Grupa 6–12 lat N=31 Średnia [95% CI]
IR [j.m./dL per j.m./kg]	[1]*	1,92 [1,80; 2,04]	2,44 [2,07; 2,80]
	[7]^, [8]^	1,90 [1,78; 2,02]	2,30 [2,04; 2,59]
	[7]^^, [8]^^ N=24	1,88 [1,73; 2,05] N=24	2,08 [1,91; 2,25] N=27
t _{1/2} [godz.]	[1]*	12,67 [11,23; 14,11]	14,88 [11,98; 17,77]
	[7]^, [8]^	12,28 [10,99; 13,72]	13,45 [11,45; 15,81]
	[7]^^, [8]^^ N=24	14,27 [12,56; 16,21] N=24	15,86 [13,81; 18,21] N=27
CL [mL/godz./kg]	[1]*	3,60 [3,13; 4,07]	2,78 [2,44; 3,13]
	[7]^, [8]^	3,46 [3,06; 3,91]	2,61 [2,26; 3,01]
	[7]^^, [8]^^ N=24	3,86 [3,48; 4,28] N=24	3,05 [2,62; 3,55] N=27
DN AUC [j.m.*godz./dL per j.m./kg]	[1]*	30,04 [26,45; 33,63]	41,87 [34,00; 49,75]
	[7]^, [8]^	28,93 [25,59; 32,72]	38,37 [33,2; 44,35]
	[7]^^, [8]^^ N=24	25,90 [23,38; 28,69] N=24	32,80 [28,18; 38,19] N=27
MRT [godz.]	[1]*	17,24 [15,40; 19,07]	20,90 [17,06; 24,74]
	[7]^, [8]^	16,76 [15,11; 18,60]	19,00 [16,21; 22,27]
	[7]^^, [8]^^ N=24	17,22 [15,41; 19,25] N=24	20,71 [18,04; 23,78] N=27
V _d [mL/kg]	[1]*	58,58 [54,90; 62,27]	52,13 [45,25; 59,01]
	[7]^, [8]^	57,94 [54,13; 62,01]	49,51 [44,08; 55,6]
	[7]^^, [8]^^ N=24	66,48 [59,77; 73,93] N=24	63,15 [56,26; 70,87] N=27

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*); *wyniki podane jako średnia arytmetyczna pomiarów parametrów farmakokinetycznych, uzyskanych po przeprowadzeniu jednostopniowego testu krzepnięcia; ^wyniki podane jako średnia geometryczna pomiarów parametrów farmakokinetycznych, uzyskanych po przeprowadzeniu testów metodą chromogenną.

Przeprowadzona analiza wykazała, że czas półtrwania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w obu badanych grupach wiekowych był podobny, podczas gdy średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT), pole pod krzywą zależności czynnika

VIII od czasu/dawkę (DN AUC) oraz średni przyrostowy stopień poprawy (IR) był niższy w grupie osób poniżej 6. roku życia, z kolei klirens (CL) oraz objętość dystrybucji (V_d) były wyższe w grupie osób młodszych w porównaniu do pacjentów w wieku między 6. a 12. rokiem życia [1]–[8].

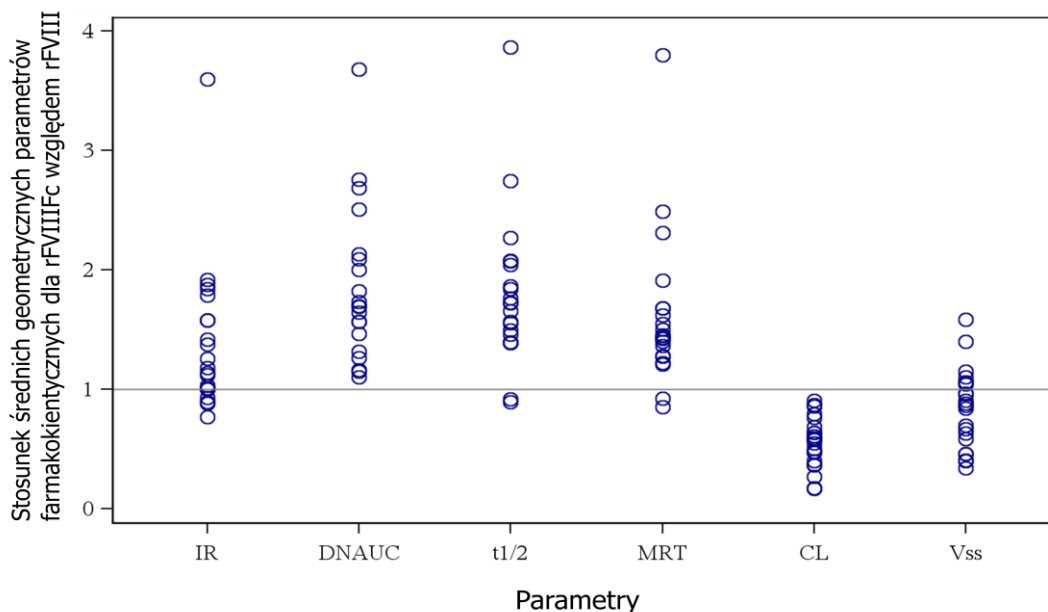
Tabela 12. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Metoda pomiaru	Ref.	Grupa <6 lat N=6	Grupa 6–12 lat N=9
$t_{1/2}$ [godz.] – porównanie rFVIIIFc względem rFVIII (Advate) [stosunek średnich geometrycznych (95%CI)]	Jednostopniowy test krzepnięcia	[7]	1,57 (95%CI: 1,26; 1,95)	1,54 (95%CI: 1,34; 1,78)
	Metoda chromogenna		1,75 (95%CI: 1,47; 2,08)	1,43 (95%CI: 1,19; 1,71)
CL [mL/godz./kg] – porównanie rFVIIIFc względem rFVIII (Advate) [stosunek średnich geometrycznych (95%CI)]	Jednostopniowy test krzepnięcia		0,66 (95%CI: 0,48; 0,89)	0,69 (95%CI: 0,59; 0,80)
	Metoda chromogenna		0,52 (95%CI: 0,32; 0,83)	0,56 (95%CI: 0,47; 0,67)

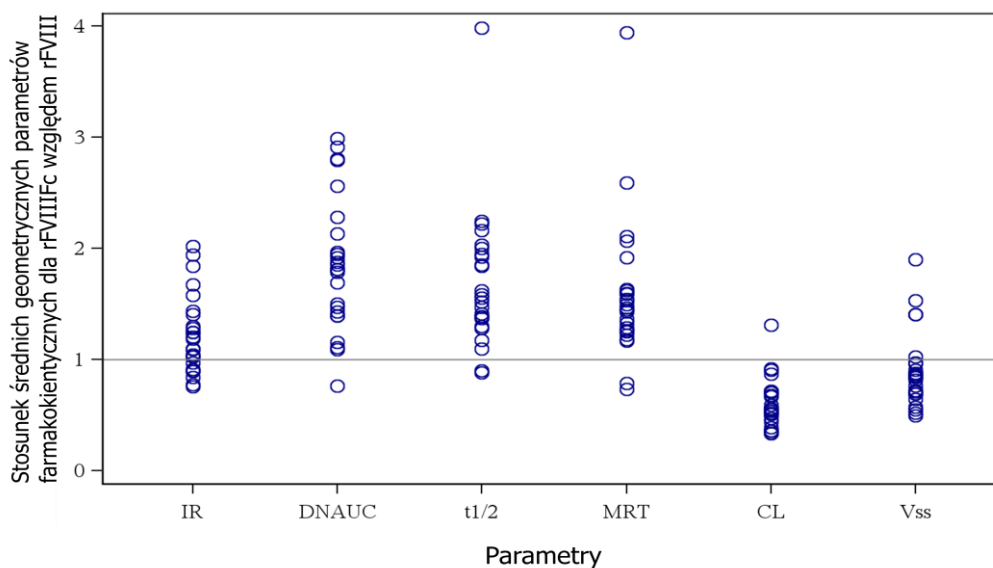
$t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*).

Autorzy badania przeprowadzili również porównanie profilu farmakokinetycznego stosowanych przed rozpoczęciem leczenia efmoroktokogiem alfa konwencjonalnych czynników krzepnięcia VIII, w tym rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa – produkt leczniczy Advate® [pacjenci w wieku <6 lat: n=6, pacjenci między 6. a 12. rokiem życia: n=9] oraz produkty lecznicze Kogenate® i Helixate® [pacjenci w wieku <6 lat: n=6, pacjenci między 6. a 12. rokiem życia: n=6]) oraz rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIFc; efmoroktokog alfa) (N=46, w tym n=19 pacjenci poniżej 6. roku życia oraz n=27 pacjenci między 6. a 12. rokiem życia). Przeprowadzona analiza wykazała, że stosunek okresu półtrwania rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) i rFVIII (oktokog alfa) mieścił się w zakresie od 0,79 do 2,98 godziny [1]. **Okres półtrwania rFVIIIFc był o 57% i 54% (w oparciu o wyniki jednostopniowego testu krzepliwości) bądź o około 75% i 43% (w oparciu o metodę chromogenną pomiaru) dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Klirens rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) był niższy o 35% i 32% (w oparciu o wyniki jednostopniowego testu krzepliwości) bądź o około 48% i 44% (w oparciu o metodę chromogenną pomiaru) w porównaniu do FVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat [7].** Okres półtrwania rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) był o 30% i 54% dłuższy niż okres półtrwania rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Helixate®/Kogenate®) odpowiednio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat i między 6 a 12 lat. Również klirens rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) był niższy o odpowiednio 14% (<6 lat) i 42% (6–12 lat) w porównaniu do rFVIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Helixate®/Kogenate®) [8]. Dodatkowo

dane dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) względem wszystkich rFVIII stosowanych przed rozpoczęciem badania przedstawiono graficznie [7].

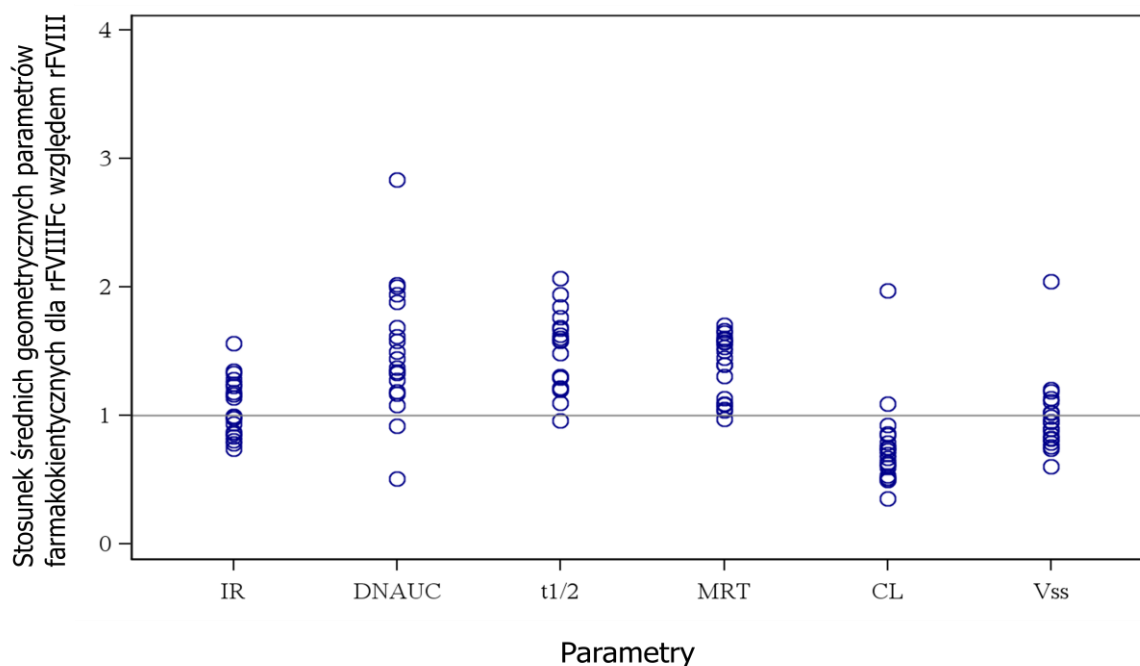


Wykres 1. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_{ss} – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].

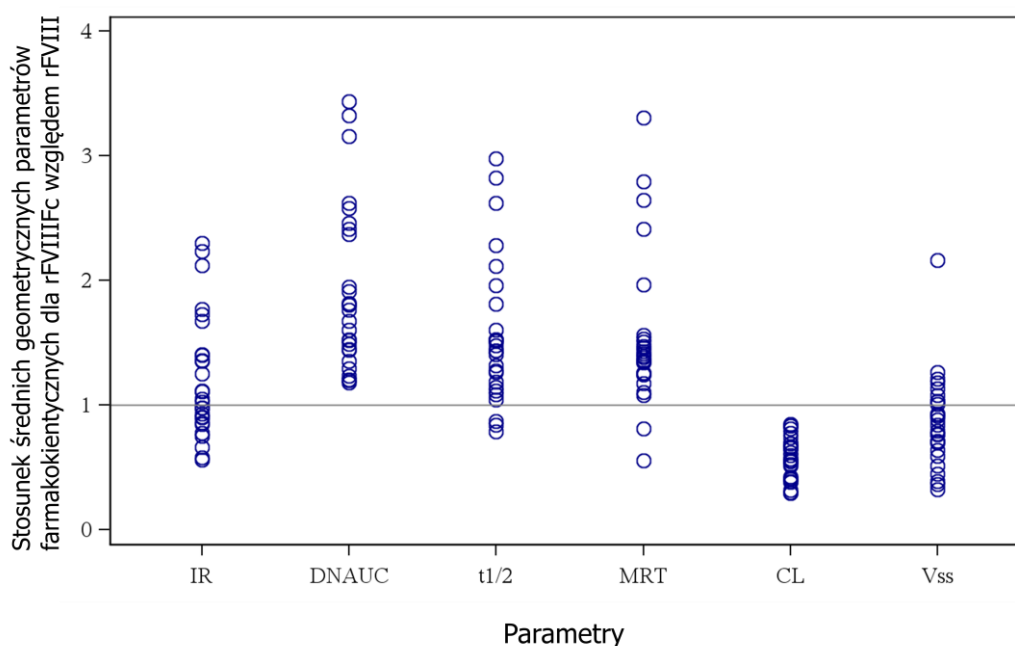


Wykres 2. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu

krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].



Wykres 3. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].



Wykres 4. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). Vss – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*)] [7].

Długoterminowa skuteczność efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG (pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE [18]–[24].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat Mediana [IQR]	Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]
Zidywidualizowane leczenie profilaktyczne	ABR - ogólnie	[18]	0,00 [0,00; 2,00] N=29	1,54 [0,00; 3,41] N=30
	ABR dla krwawień samoistnych		0,00 [0,00; 0,00] N=29	0,00 [0,00; 1,75] N=30
	ABR dla samoistnych krwawień do stawów		0,00 [0,00; 0,00] N=29	0,00 [0,00; 0,00] N=30
	ABR dla krwawień pourazowych		0,00 [0,00; 0,00] N=29	0,00 [0,00; 1,82] N=30
	ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥6 miesięcy		2,37 [0,00; 9,21] N=4	1,51 [0,00; 1,82] N=17

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat Mediana [IQR]	Grupa 6–12 lat Mediana [IQR]
	ABR – ogólnie dla pacjentów z co najmniej jednym stawem docelowym w momencie rozpoczęcia badania		4,40 [0,00; 8,80] N=2	1,80 [0,00; 3,40] N=5
Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne	ABR - ogólnie		6,55# N=1	0,00 N=1
	ABR dla krwawień samoistnych		6,55 N=1	0,00 N=1
	ABR dla samoistnych krwawień do stawów		6,55 N=1	0,00 N=1
	ABR dla krwawień pourazowych		0,00 N=1	0,00 N=1
	ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥ 6 miesięcy		- N=0	- N=0

ABR-roczny wskaźnik krwawień; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; #pacjent uczestniczył w badaniu przez 0,31 roku i w tym czasie doświadczył dwóch samoistnych krwawień do stawów. Wyniki przedstawiono dla okresu skuteczności odzwierciedlającego sumę wszystkich przedziałów czasowych w czasie których pacjenci otrzymywali efmoroktokog alfa zgodnie z danym schematem leczenia, z wyłączeniem okresów leczenia okołoperacyjnego.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy	Ref.	N=61			
		Zindywidualizowane leczenie profilaktyczne		Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne	
		Grupa <6 lat	Grupa 6–12 lat	Grupa <6 lat	Grupa 6–12 lat
Liczba pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia	[18]	8	16	1	0
Liczba epizodów krwawienia*		21	28	2	0
Średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] – mediana [IQR]		43,86 [28,57; 72,82]	49,27 [37,49; 58,24]	57,47 [NA]	NA

IQR – rozstęp międzykwartyłowy. NA-nie dotyczy. *dotyczy wszystkich krwawień zgłaszanych w trakcie badania.

W trakcie badania ASPIRE, w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG, odnotowano łącznie 51 epizodów krwawienia (23 u dzieci <6 lat i 28 u dzieci w wieku 6–12 lat), z czego 82,6% i 82,1% krwawień odpowiednio u dzieci w wieku <6 lat i dzieci w wieku 6–12 lat zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroktokogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano odpowiednio 95,7% i 89,3% krwawień. Dodatkowo, u 59,3% pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne i u 50,0% pacjentów otrzymujących zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa nie odnotowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia w trakcie trwania badania ASPIRE. Na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że w przypadku 91,3% (pacjenci w

wieku <6 lat) i 92,6% (pacjenci w wieku 6–12 lat) krwawień odpowiedź na leczenie została oceniona jako znakomita lub dobra.

Mediana średniej tygodniowej dawki efmoroktokogu alfa w trakcie zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego wynosiła 99,91 [IQR: 88,62–114,18] i 91,23 [IQR: 81,02–107,92] odpowiednio dla pacjentów w wieku <6 lat i w wieku 6–12 lat. U większości pacjentów z badania KIDS A-LONG (78,7%) podczas przedłużonej fazy badania ASPIRE nie nastąpiła zmiana średniej tygodniowej dawki leku w porównaniu do średniej tygodniowej dawki leku na koniec badania KIDS A-LONG. U 11,5% pacjentów badania KIDS A-LONG w trakcie przedłużonej fazy badania (badanie ASPIRE) raportowano zmniejszenie średniej tygodniowej dawki leku, natomiast u 9,8% pacjentów dawka ta została zwiększona [18].

Prawie wszyscy pacjenci (59/61 – 96,7% pacjentów) kontynuowali zindywidualizowaną terapię profilaktyczną stosowaną w badaniu KIDS A-LONG w trakcie przedłużonej fazy badania – ASPIRE, dwóch pacjentów zamieniło stosowany schemat leczenia na zmodyfikowane leczenie profilaktyczne po zakwalifikowaniu do badania ASPIRE. Żaden z pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu KIDS A-LONG w trakcie badania ASPIRE nie zmienił stosowanego schematu leczenia. U większość pacjentów (58/61 – 95,1%) nie zmieniono przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym w trakcie badania ASPIRE. Wśród pacjentów stosujących efmoroktokog alfa dwa razy w tygodniu w trakcie badania KIDS A-LONG 53 pacjentów (94,6%) kontynuowało ten schemat leczenia w trakcie badania ASPIRE, tylko u dwóch pacjentów wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w trakcie leczenia profilaktycznego do 4-5 dni. Żaden z pacjentów, którzy brali udział w badaniu KIDS A-LONG, nie przerwał udziału w przedłużonej fazie badania [18].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA

Analiza profilu bezpieczeństwa odnosi się do 69 uczestników, którzy zostali poddani ekspozycji na rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa). Mediana ekspozycji wynosiła 54 dni [zakres: 5; 72] [8].

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=35 n (%)	Grupa 6–12 lat N=34 n (%)	Wszyscy pacjenci N=69 n (%)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	[8]	31 (88,6)	28 (82,4)	59 (85,5)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,9)
Jakiegokolwiek ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane		4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,2)
Jakiegokolwiek ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zgon		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

W badaniu KIDS A-LONG [1]–[8] głównym ocenianym punktem końcowym był rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem. W trakcie badania nie zaobserwowano przypadku rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem w żadnej z grup wiekowych [1]–[8]. Szacowana częstość występowania inhibitora wynosiła: 0,00% [95%CI: 0,00; 5,06%] – ogólnie oraz 0,00% [95%CI: 0,00; 5,87%] – wśród 61 pacjentów przyjmujących rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) przez co najmniej 50 dni ekspozycji (50 ED). U żadnego z pacjentów nie obserwowano pozytywnego wyniku testu wiązania przeciwciał anty-rFVIIIFc, które powstałyby w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa. Obecność przeciwciał anty-rFVIIIFc stwierdzono natomiast jeszcze przed rozpoczęciem badania u 7 pacjentów (4 pacjentów w grupie <6 lat i 3 pacjentów w grupie 6–12 lat), we wszystkich tych przypadkach pozytywny wyniku testu wiązania przeciwciał anty-rFVIIIFc uzyskano przed podaniem pierwszej dawki efmoroktokogu alfa [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że co najmniej jedno działanie niepożądane raportowało 85,5% uczestników (N=59/69), przy czym w grupie poniżej 6 lat 88,6% pacjentów zgłosiło działanie niepożądane (N=31/35), w grupie 6–12 lat 82,4% (N=28/34) chorych. Co najmniej jedno ciężkie (ang. *serious*) działanie niepożądane raportowało 5 uczestników badania (7,2%) – 4 osoby w grupie do 6 lat i 1 osoba w grupie 6–12 lat. W grupie do 6 lat i w grupie między 6. a 12. rokiem życia zgłoszono po 1. działaniu niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano w żadnej z grup rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem czy zgonu [1].

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=35 n (%)	Grupa 6–12 lat N=34 n (%)	Wszyscy pacjenci N=69 n (%)
Co najmniej jedno działanie niepożądane			31 (88,6)	28 (82,4)	59 (85,5)
Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$	Kaszel		7 (20,0)	6 (17,6)	13 (18,8)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		7 (20,0)	2 (5,9)	9 (13,0)
	Upadek		4 (11,4)	2 (5,9)	6 (8,7)
	Zapalenie nosogardzieli		2 (5,7)	4 (11,8)	6 (8,7)
	Ból w nadbrzuchu		1 (2,9)	4 (11,8)	5 (7,2)
	Uraz głowy		3 (8,6)	2 (5,9)	5 (7,2)
	Ból głowy		1 (2,9)	4 (11,8)	5 (7,2)
	Wymioty		3 (8,6)	2 (5,9)	5 (7,2)
	Biegunka		3 (8,6)	1 (2,9)	4 (5,8)
	Infekcja ucha		2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)
	Zmęczenie		1 (2,9)	3 (8,8)	4 (5,8)
	Bóle kończyn		2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)
	Zapalenie gardła		2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)
	Alergia sezonowa		2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)
	Zapalenie migdałków		2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)
	Bóle stawów		2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
	Obrzęk stawów		2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
	Gorączka		1 (2,9)	2 (5,9)	3 (4,3)
	Katar	[1]– [8]	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
	Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych		3 (8,6)	0 (0,0)	3 (4,3)
Działania niepożądane przedstawione według układów narządowych	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		22 (62,9%)	16 (47,1%)	38 (55,1%)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		10 (28,6%)	8 (23,5%)	18 (26,1%)
	Zaburzenia żołądka i jelit		9 (25,7%)	7 (20,6%)	16 (23,2%)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		7 (20,0%)	9 (26,5%)	16 (23,2%)
	Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach		8 (22,9%)	7 (20,6%)	15 (21,7%)
	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania		4 (11,4%)	5 (14,7%)	9 (13,0%)
	Zaburzenia układu immunologicznego		3 (8,6%)	3 (8,8%)	6 (8,7%)
	Zaburzenia układu nerwowego		2 (5,7%)	4 (11,8%)	6 (8,7%)
	Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika		2 (5,7%)	1 (2,9%)	3 (4,3%)
	Zaburzenia w obrębie oczu		1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (2,9%)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		2 (5,7%)	0 (0,0%)	2 (2,9%)
	Zaburzenia układu krążenia		1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
	Zaburzenia psychiczne		1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała korzystny profil rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), a raportowane działania niepożądane zostały uznane za typowe dla populacji pediatrycznej. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych z częstością $\geq 3\%$ należały: kaszel (N=13; 18,8%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (N=9; 13,0%). Nasilenie objawów u 46 uczestników określono jako łagodne (66,7%), a u 12 pacjentów jako umiarkowane (17,4%). Jeden pacjent raportował dwa ciężkie działania niepożądane (zakażenia paciorkowcem beta-hemolizujące i zakaźny dławiec), jednak działania te nie były związane z zastosowanym leczeniem [1], [7], [8]. Nie obserwowano występowania inhibitorów czynnika VIII w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa u żadnego z pacjentów. Istotny statystycznie spadek mediany miana przeciwciał anty-lekowych do zera obserwowano po 4–5 miesiącach terapii efmoroktokogiem alfa. Ponadto u 18 pacjentów stwierdzono niskie miano przeciwciał nieneutralizujących przeciwko rekombinowanemu czynnikowi VIII, albo przed rozpoczęciem badania (12 pacjentów) lub w trakcie trwania badania (6 pacjentów) [5].

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – poważne działania niepożądane; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=35 n (%)	Grupa 6–12 lat N=34 n (%)	Wszyscy pacjenci N=69 n (%)
Jakiegokolwiek ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane	[8]	4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,2)
Zakażenia lasecznikiem (<i>Bacillus</i>)		0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,4)
Zakaźny dławiec		1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
Zakażenie <i>Escherichia</i>		0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,4)
Zakażenie ludzkim metapneumowirusem		1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
Upadek		1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)
Uraz głowy		2 (5,7)	0 (0,0)	2 (2,9)

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane odnotowano u 5 uczestników (7,2%), jednak żadne z nich nie zostało ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem. W trakcie trwania badania nie zgłoszono żadnych przypadków anafilaksji lub zdarzeń zakrzepowych naczyń czy zgonu [8].

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG (pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE [18]–[24].

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) –działania niepożądane; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy	Ref.	N=61
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane – n (%) ^{*^}		27 (44,3%)
Zapalenie nosogardzieli – n (%)		3 (4,9%)
Infekcje górnych dróg oddechowych – n (%)		3 (4,9%)
Bole stawów– n (%)		0 (0,0%)
Upadek– n (%)		3 (4,9%)
Zranienia– n (%)		0 (0,0%)
Biegunka– n (%)		1 (1,6%)
Ból głowy– n (%)		0 (0,0%)
Kaszel– n (%)		1 (1,6%)
Grypa– n (%)		1 (1,6%)
Słuczenia– n (%)	[18]	0 (0,0%)
Próchnica zębów– n (%)		0 (0,0%)
Artropatia krwawiączkowa– n (%)		0 (0,0%)
Infekcje wirusowe– n (%)		3 (4,9%)
Wymioty– n (%)		3 (4,9%)
Uraz głowy– n (%)		2 (3,3%)
Usunięcie wkłucia centralnego– n (%)		2 (3,3%)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych– n (%)		2 (3,3%)
Krwotok z zębodołu– n (%)		2 (3,3%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane – n (%)		6 (9,8%)
Całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych		7

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym. *z wyłączeniem działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie okresu okołoperacyjnego, procent obliczony w oparciu o liczbę pacjentów leczonych efmoroktokogiem alfa. ^10 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego, które wystąpiły na dzień przed rozpoczęciem przedłużonej fazy badania, ale zostały przedstawione w wynikach dotyczących badania ASPIRE, nie ma to wpływu na ogólny profil bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa.

Dodatkowo u żadnego z pacjentów nie obserwowano występowania inhibitorów czynnika VIII [21].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wielośrodkowe, otwarte (ang. *open label*) badanie III fazy z częściową randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa; rFVIIIIFc) stosowanego w terapii dzieci i dorosłych (pacjenci w wieku 12–65 lat; na 164 pacjentów biorących udział w badaniu 13 było w wieku poniżej 18 lat) chorych na ciężką postać hemofilii A i leczonych wcześniej czynnikami VIII – badanie o akronimie A-LONG opisane w 10 referencjach pierwotnych [8]–

[17] (2 publikacje pełnotekstowe [9], [11]; 2 publikacje stanowiące dane z rejestru [10], [12]; 2 raporty z badania dostarczone przez Zamawiającego [*date on file*] [8], [13] oraz 4 abstrakty konferencyjne [14], [15], [16], [17]). Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania ASPIRE [18]–[24] dotyczącego długoterminowego stosowania efmoroktokogu alfa u dzieci i dorosłych w wieku 12–65 roku lat, biorących wcześniej udział w badaniu A-LONG. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania o akronimie A-LONG [8]–[17] oraz ASPIRE [18]–[24].

Podczas badania A-LONG uczestnicy zostali podzieleni na trzy grupy. Grupa I: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (N=118; dawkowanie: początkowo dwa razy w tygodniu rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w dawce 25 j.m./kg w 1. dniu oraz 50 j.m./kg w dniu 4., następnie dawka 25–65 j.m./kg co 3–5 dni w celu utrzymania poziomu aktywności rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) między 1% a 3%, lub wyższego (jeżeli istniały ku temu wskazania kliniczne); grupa II: leczenie profilaktyczne raz w tygodniu (N=24; dawkowanie: rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w dawce 65 j.m./kg co każde 7 dni); grupa III: leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (N=23; dawkowanie: w przypadku wystąpienia krwawienia rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w początkowej dawce 50 j.m./kg a następnie w dawce 10–50 j.m./kg w zależności od nasilenia krwawienia). Z powodów etycznych uczestnicy zostali przypisani do grupy zgodnie z ich dotychczasowym schematem leczenia. Pacjentów, którzy stosowali zindywidualizowane leczenie profilaktyczne przydzielono do grupy I, natomiast pacjentom, którzy stosowali leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia proponowano włączenie do grupy I lub losowo przydzielono do grupy II lub III. Losowy przydział do grupy II lub III (randomizacja) został przeprowadzony przy zastosowaniu stratyfikacji w oparciu o liczbę zgłaszanych epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy przez rozpoczęciem badania (47 pacjentów). Warstwy uwzględnione w losowym przydziale były następujące: od 12 do 20 epizodów krwawienia w ciągu roku, od 21 do 50 epizodów krwawienia w ciągu roku, >50 epizodów krwawienia w ciągu roku. Dodatkowo utworzono grupę IV, do której przydzielono wszystkie osoby z grup I do III, które wymagały leczenia chirurgicznego (N=9, w tym z grupy I 8 osób i z grupy II 1 osoba). Mediana czasu leczenia przy zastosowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w grupie I wyniosła 32,1 tygodnia (zakres: 9; 54), w grupie II 28 tygodni (zakres: <1; 38), w grupie III 28,9 tygodnia (zakres: 15; 32). Ocena profilu farmakokinetycznego została przeprowadzona u 28 osób z 30 pacjentów z grupy I (analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadzono u osób, u których możliwe było pobranie próbki krwi na początku badania oraz w 12. i 24. tygodniu badania). Pacjentom po wcześniejszym 96-godzinnym okresie eliminacji leku (ang. *washout period*), podawano wstrzyknięcie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (produkt

leczniczy Advate®) w dawce 50 j.m./kg i dokonywano pomiarów w ciągu 72 godzin. Po kolejnym 96-godzinnym okresie eliminacji leku pacjentom podawano wstrzyknięcie rFVIIIFc w dawce 50 j.m./kg i pomiarów dokonano w ciągu 120 godzin [9], [13]. Zastosowane dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokokog alfa) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta® [67] oraz Advate® [187]. Całkowity czas trwania badania wynosił do 75 tygodni w przypadku subpopulacji pacjentów biorących udział w analizie profilu farmakokinetycznego rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) i porównaniu profilu farmakokinetycznego efmoroktokogu alfa względem komparatora (oktokokog alfa; produkt leczniczy Advate®) oraz do 67 tygodni ogólnie dla wszystkich pozostałych pacjentów [całkowity czas trwania badania obejmował: okres skringingu – do 8 tygodni włączając co najmniej 96-godziny okres wymywania FVIII z organizmu, okres leczenia – od 28 (± 2) do 52 (± 2) tygodni oraz okres obserwacji – 30 (± 7) dni w przypadku pacjentów, którzy nie rozpoczęli udziału w rozszerzonej (ang. *extension study*) fazie badania]. Czas trwania okresu leczenia zależał od przydziału do grupy oraz spełnienia przez pacjentów warunków wynikających z założonej definicji zakończenia badania [13]. W badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej (N=163) definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa). Z kolei wyniki dla profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=164) definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII [8]–[17].

W badaniu ASPIRE [18]–[24] wzięli udział pacjenci w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, którzy ukończyli udział w badaniu A-LONG (N=150).

W trakcie trwania badania ASPIRE pacjenci stosowali jeden z 4 schematów leczenia efmoroktokogiem alfa: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne, zmodyfikowane leczenie profilaktyczne lub leczenie doraźne. Pacjenci otrzymujący zindywidualizowane leczenie profilaktyczne stosowali efmoroktokog alfa w dawce 25–65 j.m./kg co 3–5 dni lub otrzymywali efmoroktokog alfa dwa razy w tygodniu – 20–65 j.m./kg w pierwszym dniu tygodnia i 40–65 j.m./kg w czwartym dniu tygodnia. W przypadku pacjentów w wieku <12 lat, lekarz mógł dostosowywać dawkę leku do maksymalnej dawki 80 j.m./kg podawanej co dwa dni, w celu utrzymania odpowiedniego poziomu aktywności czynnika VIII i zapobieganiu samoistnym krwawieniom. W grupie pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę efmoroktokog alfa podawano w dawce 65 j.m./kg co 7 dni. Pacjenci, u których optymalne leczenie nie zostało osiągnięte podczas stosowania zindywidualizowanej lub cotygodniowej profilaktyki efmoroktokogiem alfa, mogli rozpocząć zmodyfikowaną terapię profilaktyczną efmoroktokogiem alfa. Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne polegało na dostosowywaniu dawek oraz przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami

leku konkretnie do danego pacjenta, poprzez rzadsze wstrzyknięcia leku, podawanie prewencyjnych dawek leku przed planowanym przez pacjenta wzmożonym wysiłkiem, stosowanie leku w dawkach pozwalających na utrzymanie aktywności czynnika krzepnięcia VIII powyżej minimalnego poziomu 3%. Badacz nie był ograniczony tylko do ww. opcji modyfikacji leczenia proflikatycznego, ale każda planowana zmiana musiała być konsultowana z monitorem badań klinicznych reprezentującym sponsora. Pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia w chwili włączenia do badania oraz w każdym momencie trwania przedłużonej fazy badania. Z tego względu liczba pacjentów otrzymujących dany schemat leczenia zmieniała się w trakcie trwania badania [18]–[24].

Badanie ASPIRE nie zostało jeszcze zakończone, planowany koniec badania przypada na grudzień 2018 roku. Dla pacjentów przechodzących z badania A-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu ASPIRE w momencie zbierania wstępnych danych (przedstawionych w publikacji referencyjnej [18]) wynosiła 80,9 tygodni, a 121 pacjentów (80,7%) zakończyło 18-miesięczny okres leczenia. Od rozpoczęcia badania A-LONG do momentu zbierania wstępnych danych w badaniu ASPIRE, mediana czasu leczenia efmoroktokogiem alfa wynosiła 111,7 skumulowanych tygodni (137 pacjentów – 91,3% otrzymywało lek \geq 2 lata), mediana skumulowanych dni ekspozycji (ED) na efmoroktokog alfa wynosiła 193,5 (138 pacjentów – 92,0% otrzymywało efmoroktokog alfa przez \geq 100 dni ekspozycji) [18]–[24].

W badaniu A-LONG [8]–[17] głównym ocenianym punktem końcowym był roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) (grupa I vs grupa III) oraz ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII na podstawie analizy podstawowych parametrów farmakokinetycznych.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu A-LONG [8]–[17] były:

- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) (grupa II vs grupa III),
- roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym (grupa II vs grupa III),
- ocena przerw między kolejnymi podaniami leku (grupa I),
- zastosowana profilaktyczna dawka rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) na wstrzyknięcie (grupa I vs grupa II),
- ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) (odpowiedź na leczenie została oceniona około 8 do 12 godzin od momentu wstrzyknięcia, a przed kolejną dawką rFVIIIFc, w przypadku konieczności zastosowania kolejnej dawki; odpowiedź na leczenie została oceniona za pomocą 4-stopniowej skali:
 - odpowiedź doskonała: nagłe zmniejszenie bólu i/lub poprawa objawów związanych z krwawieniem w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszego wstrzyknięcia,

- odpowiedź dobra: zdecydowana ulga w bólu i/lub poprawa objawów związanych z krwawieniem w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszego wstrzyknięcia, ale prawdopodobnie wymagane jest więcej niż 1 wstrzyknięcie w okresie 24-48 godzin,
- odpowiedź umiarkowana: prawdopodobny lub niewielki korzystny wpływ w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszego wstrzyknięcia,
- brak odpowiedzi: brak poprawy lub stan uległ pogorszeniu w ciągu 8 godzin od zastosowania pierwszego wstrzyknięcia,
- ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie zabiegów chirurgicznych (obejmowała okres zabiegu i 24-godzinny okres pooperacyjny), oceniana za pomocą 4-stopniowej skali:
 - odpowiedź doskonała: zbliżona lub niższa śródoperacyjna i pooperacyjna utrata krwi w porównaniu do osób bez zaburzeń hemofilicznych, brak konieczności zastosowania dodatkowych dawek rFVIIIFc oraz transfuzji krwi,
 - odpowiedź dobra: śródoperacyjne i/lub pooperacyjne krwawienie nieznacznie większe w porównaniu do osób bez zaburzeń hemofilicznych (różnica nieistotna klinicznie), śródoperacyjna utrata krwi nie większa niż 250 ml więcej od wartości oczekiwanej u osób bez zaburzeń hemofilicznych, brak konieczności zastosowania dodatkowych dawek rFVIIIFc, wymagana transfuzja krwi podobna do tej u osób bez zaburzeń hemofilicznych,
 - umiarkowana odpowiedź na leczenie: śródoperacyjna i/lub pooperacyjna utrata krwi zwiększona ponad oczekiwaną u osób bez zaburzeń hemofilicznych i konieczność zastosowania dodatkowego leczenia, śródoperacyjna utrata krwi wynosiła 250 do 500 ml więcej od wartości oczekiwanej u osób bez zaburzeń hemofilicznych, potrzebne były dodatkowe dawki rFVIIIFc lub wymagana transfuzja krwi,
 - odpowiedź słaba /brak odpowiedzi: znacząca śródoperacyjna i /lub pooperacyjna utrata krwi w porównaniu do osób bez zaburzeń hemofilicznych wymagająca interwencji, śródoperacyjna utrata krwi >500 ml zwiększona ponad oczekiwaną wartość u osób bez zaburzeń hemofilicznych, nieoczekiwane niedociśnienie, wymagane nieplanowane przeniesienie na oddział intensywnej opieki medycznej z powodu krwawienia lub znacząca konieczność przetoczenia składników krwi,
- odpowiedź na leczenie efmoroktokogiem alfa oceniana przez lekarza przy zastosowaniu 4-stopniowej skali (ocena przeprowadzana w trakcie 5 wizyt):
 - doskonała odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie uzyskana przy zastosowaniu mniejszej lub równej liczby standardowych wstrzyknięć leku lub mniejszej lub równej zwykłej dawki rFVIIIFc lub wskaźnik krwawienia mniejszy lub równy standardowo obserwowanemu przy leczeniu profilaktycznym,
 - skuteczna odpowiedź na leczenie: większość epizodów krwawienia opanowano przy zastosowaniu takiej samej liczby wstrzyknięć i dawki rFVIIIFc, ale w niektórych przypadkach

- konieczne było zwiększenie liczby wstrzyknięć/ dawki leku lub obserwowano zwiększone nasilenie krwawienia,
- częściowa odpowiedź na leczenie: epizody krwawienia wymagające zastosowania dodatkowych wstrzyknięć i/lub zwiększenia dawki leku lub w leczeniu profilaktycznym konieczne zwiększenie częstotliwości wstrzyknięć i/lub zwiększenia dawki rFVIIIFc,
 - nieskuteczna odpowiedź na leczenie: brak kontroli hemostazy lub konieczność zastosowania innych leków do utrzymania prawidłowej hemostazy,
 - zastosowana dawka rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia,
 - liczba podanych wstrzyknięć rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) niezbędna do zatrzymania krwawienia,
 - czas od podania ostatniego wstrzyknięcia rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) do momentu zatrzymania krwawienia,
 - roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia,
 - liczba wstrzyknięć rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) na pacjenta na rok,
 - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy:
 - EQ-5D (ocena za pomocą wizualnej skali analogowej) – ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D); ogólna jakość życia oceniana przez pacjentów za pomocą wizualnej skali analogowej w zakresie od 0 do 100 punktów, im wyższy wynik tym lepsza jakość życia,
 - Haemo-QoL (pacjenci w wieku 13–16 lat) – (ang. *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for children patients and parents*); kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci chorych na hemofilię, dostępny w trzech wersjach: dla dzieci w wieku 4–7 lat (zawiera 21 domen), dla dzieci w wieku 8–12 lat (zawiera 64 domen) i w wersji dla dzieci w wieku 13–16 lat (77 domen). Kwestionariusz w zależności od grupy wiekowej zawiera pytania dotyczące od 8 do 12 dziedzin: zdrowie fizyczne, uczucia, ocena siebie, rodzina, przyjaciele, postrzeganie wsparcia, inne, sport i szkoła, radzenie sobie z hemofilią, jakość leczenia, przyszłość, relacje, ogólne zdrowie,
 - Haem-A-QoL (pacjenci w wieku ≥ 17 lat) - ang. *Hemophilia-Specific Quality of Life Index*; kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u osób dorosłych chorych na hemofilię A, jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia; składa się ze 46 stwierdzeń, które pozwalają określić 10 domen: zdrowie fizyczne, uczucia, ocena siebie, sport i rozrywka, praca i szkoła, radzenie sobie z hemofilią, leczenie, przyszłość, planowanie rodziny, partnerstwo i seksualność,
 - rezygnacja z udziału w badaniu,
 - rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia,
 - liczba zastrzyków i dawka niezbędna do utrzymania hemostazy w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV),

- szacowana utrata krwi w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV),
- liczba transfuzji krwi wymagana do zabiegu chirurgicznego (grupa IV),
- profil bezpieczeństwa (w tym: rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem [główny punkt końcowy oceny profilu bezpieczeństwa] oznaczanej przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze [j.B./ml], jakiegokolwiek działania niepożądane, szczególnie działania niepożądane, poważne działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zgonu lub rezygnacji z leczenia),
- profil farmakokinetyczny (w tym: IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*) w oparciu o dwustopniowy test chromogeny; $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*); CL – klirens (ang. *clearance*); MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*); Vd – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*); T_{max} – czas maksymalnej aktywności; procentowa poprawa aktywności czynnika krzepnięcia VIII w oparciu zarówno o jednoetapowy test krzepnięcia jak i dwuetapowy test chromogeny [13]).

Punkty końcowe analizowane w ramach badania ASPIRE [18]–[24] opisano w rozdziale 5.1. niniejszej analizy.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)

Tabela 19. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117	Grupa II N=23	Grupa III N=23	Wszyscy pacjenci N=163
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – mediana, [IQR]; (zakres); średnia \pm SD [95% CI]	[8], [9], [13]	1,60 [0,0; 18,2] (0,00; 4,69)	3,59 [1,7; 8,4] (0,0; 58,0)	33,57 [21,14; 48,69] (9,8; 82,6)	2,76 [0,00; 7,62] (0,0; 82,6)
% redukcji względem grupy III (p)		2,9 \pm 3,93 [2,3; 3,7]	8,9 \pm 13,69 [5,5; 14,5]	37,3 \pm 20,21 [24,0; 57,7]	8,59 \pm 15,22 [bd]
Pacjenci bez epizodów krwawienia - n (%)		92 (<0,001)	76 (<0,001)	-	-
Pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 9 miesięcy, u których nie wystąpił epizod krwawienia - n (%)	[13]	53 (45,3)	4 (17,4)	0 (0)	57 (35,0)
Pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 6 miesięcy, u których nie wystąpił epizod krwawienia - n (%)		12 (52,2)	0 (0)	0 (0)	12 (52,2)
Pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 6 miesięcy, u których nie wystąpił epizod krwawienia - n (%)		51 (45,5)	3 (18,8)	0 (0)	54 (37,0)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) z uwzględnieniem miejsca i typu krwawienia					

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117	Grupa II N=23	Grupa III N=23	Wszyscy pacjenci N=163
Ogółem – mediana [IQR]; średnia ± SD; zakres		1,6 [0,0; 4,7] 2,9 ± 3,9 0,0; 16,7	3,6 [1,9; 8,4] 9,1 ± 14,66 0,0; 63,8	33,1 [21,1; 48,7] 37,8 ± 21,56 9,8; 88,3	2,4 [0,0; 3,4] 8,7 ± 15,7 0,0; 88,3
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze samoistnym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[8], [9], [13]	0,0 [0,0; 2,0] 1,70 ± 2,97 (0,0; 16,7)	1,9 [0,0; 4,8] 5,23 ± 9,02 (0,0; 32,8)	20,2 [12,2; 36,8] 26,17 ± 17,81 (1,7; 71,1)	1,07 [0,0; 5,17] 5,65 ± 11,47 (0,0; 71,1)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze pourazowym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 1,8] 1,17 ± 1,95 (0,0; 8,1)	1,7 [0,0; 3,3] 3,58 ± 6,7 (0,0; 25,1)	9,3 [1,7; 11,9] 10,84 ± 13,05 (0,0; 45,3)	0,00 [0,0; 3,2] 2,87 ± 6,57 (0,0; 45,3)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o nieznannej etiologii - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,0 [0,0; 0,0] 0,04 ± 0,25 (0,0; 1,6)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,22 ± 0,58 (0,0; 1,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,1 ± 0,3 (0,0; 1,7)
Roczny wskaźnik krwawień w ciągu ostatnich 6 miesięcy badania (pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 9 miesięcy) - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,00 [0,00; 2,00] 1,68 ± 4,06 (0,0; 18,0) N=23	- N=0	- N=0	0,00 [0,00; 2,00] 1,68 ± 4,06 (0,0; 18,0) N=23
Roczny wskaźnik krwawień w ciągu ostatnich 3 miesięcy badania (pacjenci biorący udział w badaniu ≥ 6 miesięcy) - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,00 [0,00; 4,01] 2,68 ± 4,43 (0,0; 20,1) N=112	4,01 [0,00; 8,03] 10,03 ± 17,53 (0,0; 64,2) N=16	38,13 [24,08; 52,18] 39,46 ± 22,07 8,0; 84,0 N=18	0,00 [0,00; 8,03] 8,02 ± 15,78 (0,0; 84,0) N=146
Krwawienie do stawów					
Roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana; [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 3,11] 2,11 ± 3,44 (0,0; 16,7)	1,93 [0,0; 7,6] 6,22 ± 11,54 (0,0; 50,2)	22,76 [55,1; 39,0] 29,49 ± 19,05 (5,9; 72,9)	1,69 [0,00; 6,45] 6,55 ± 12,84 (0,0; 72,9)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze samoistnym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[8], [9], [13]	0,0 [0,0; 1,7] 1,33 ± 2,56 (0,0; 15,2)	0,0 [0,0; 3,8] 4,15 ± 8,0 (0,0; 30,9)	18,6 [7,6; 29,6] 21,10 ± 17,24 (1,7; 65,9)	0,0 [0,0; 3,75] 4,52 ± 10,0 (0,0; 65,9)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze pourazowym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 1,2] 0,76 ± 1,57 (0,0; 7,5)	0,0 [0,0; 2,0] 2,07 ± 4,55 (0,0; 19,3)	3,9 [0,0; 8,6] 8,25 ± 11,62 (0,0; 45,3)	0,0 [0,0; 1,85] 2,0 ± 5,44 (0,0; 45,3)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o nieznannej etiologii – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,00 [0,0; 0,0] 0,03 ± 0,21 (0,0; 1,6)	0,00 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,15 ± 0,49 (0,0; 1,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,04 ± 0,26 (0,0; 1,7)
Krwawienie do mięśni					
Roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana; (zakres); średnia ± SD; [IQR]		0,0 (0,0; 6,6) 0,47 ± 1,11 [0,0; 0,0]	0,0 (0,0; 20,9) 2,00 ± 4,80 [0,0; 2,0]	5,57 (0,0; 27,6) 7,06 ± 7,23 [1,7; 10,1]	0,00 (0,0; 27,6) 1,61 ± 4,04 [0,0; 1,7]
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze samoistnym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres);	[8], [9], [13]	0,0 [0,0; 0,0] 0,21 ± 0,82 (0,0; 6,6)	0,0 [0,0; 0,0] 0,93 ± 2,87 (0,0; 13,3)	5,1 [1,8; 6,8] 4,69 ± 4,14 (0,0; 16,6)	0,0 [0,0; 0,0] 0,94 ± 2,51 (0,0; 16,6)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o charakterze pourazowym - mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres);		0,0 [0,0; 0,0] 0,24 ± 0,76 (0,0; 3,7)	0,0 [0,0; 0,0] 1,1 ± 2,3 (0,0; 7,6)	0,0 [0,0; 2,0] 2,37 ± 4,38 (0,0; 17,5)	0,0 [0,0; 0,0] 0,66 ± 2,08 (0,0; 17,5)
Roczny wskaźnik krwawień - krwawienie o nieznannej etiologii –		0,0 [0,0; 0,0] 0,01 ± 0,15	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0	0,0 [0,0; 0,0] 0,01 ± 0,125

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117	Grupa II N=23	Grupa III N=23	Wszyscy pacjenci N=163
mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		(0,0; 1,6)	(0,0; 0,0)	(0,0; 0,0)	(0,0; 1,6)
Krwawienia wewnętrzne					
Roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana; [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,0 [0,0; 0,0] 0,04 ± 0,26 (0,0; 2,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,15 ± 0,50 (0,0; 1,8)	0,0 [0,0; 0,0] 0,56 ± 1,72 (0,0; 7,5)	0,0 [0,0; 0,0] 0,13 ± 0,72 (0,0; 7,5)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze samoistnym – mediana; [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,03 ± 0,24 (0,0; 2,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,08 ± 0,36 (0,0; 1,8)	0,0 [0,0; 0,0] 0,56 ± 1,72 (0,0; 7,5)	0,0 [0,0; 0,0] 0,11 ± 0,70 (0,0; 7,5)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze pourazowym – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,01 ± 0,10 (0,0; 1,1)	0,0 [0,0; 0,0] 0,07 ± 0,35 (0,0; 1,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,02 ± 0,16 (0,0; 1,7)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o nieznannej etiologii – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)
Krwawienie do tkanek miękkich					
Roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana; [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,0 (0,0; 5,2) 0,33 ± 0,96 [0,0; 0,0]	0,0 (0,0; 10,9) 0,80 ± 2,31 [0,0; 0,0]	0,0 (0,0; 12,9) 1,95 ± 3,5 [0,0; 1,86]	0,00 (0,0; 12,9) 0,63 ± 1,83 [0,0; 0,0]
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze samoistnym – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 (0,0; 3,5) [0,0; 0,0] 0,13 ± 0,55	0,0 (0,0; 1,9) [0,0; 0,0] 0,24 ± 0,64	0,0 (0,0; 9,2) [0,0; 1,73] 1,18 ± 2,37	0,0 (0,0; 9,2) [0,0; 0,0] 0,29 ± 1,08
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze pourazowym – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 (0,0; 3,4) [0,0; 0,0] 0,20 ± 0,69	0,0 (0,0; 10,9) [0,0; 0,0] 0,56 ± 2,28	0,0 (0,0; 3,7) [0,0; 1,7] 0,77 ± 1,30	0,0 (0,0; 10,9) [0,0; 0,0] 0,33 ± 1,15
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o nieznannej etiologii – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 (0,0; 0,0) [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0	0,0 (0,0; 0,0) [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0	0,0 (0,0; 0,0) [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0	0,0 (0,0; 0,0) [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0
Krwawienie w obrębie skóry/ błon śluzowych					
Roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana; [IQR]; średnia ± SD; (zakres)	[13]	0,0 [0,0; 0,0] 0,17 ± 0,58 (0,0; 3,8)	0,0 [0,0; 0,0] 0,56 ± 1,41 (0,0; 5,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,63 ± 1,42 (0,0; 5,6)	0,00 [0,0; 0,0] 0,29 ± 0,91 (0,0; 5,7)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze samoistnym – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,09 ± 0,46 (0,0; 3,8)	0,0 [0,0; 0,0] 0,33 ± 1,24 (0,0; 5,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,33 ± 0,92 (0,0; 3,7)	0,0 [0,0; 0,0] 0,16 ± 0,68 (0,0; 5,7)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o charakterze pourazowym – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,08 ± 0,38 (0,0; 2,4)	0,0 [0,0; 0,0] 0,23 ± 0,78 (0,0; 3,3)	0,0 [0,0; 0,0] 0,31 ± 0,86 (0,0; 3,5)	0,0 [0,0; 0,0] 0,13 ± 0,54 (0,0; 3,5)
Roczny wskaźnik krwawień – krwawienie o nieznannej etiologii – mediana [IQR]; średnia ± SD; (zakres)		0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 [0,0; 0,0] 0,0 ± 0,0 (0,0; 0,0)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*). SD-odchylenie standardowe. bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że roczny wskaźnik krwawień, zarówno w przypadku zindywidualizowanej profilaktyki (grupa I) jak i cotygodniowej profilaktyki (grupa II) rFVIIIIFc – efmoroktokogiem alfa w porównaniu z leczeniem doraźnym rFVIIIIFc (grupa III) w przypadku

wystąpienia krwawienia, istotnie statystycznie i klinicznie uległ zmniejszeniu (odpowiednio: grupa I vs grupa III -92%; $p < 0,001$, grupa II vs grupa III -76%; $p < 0,001$) [8], [9], [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że wszystkie z 23 osób leczonych doraźnie efmoroktokogiem alfa (grupa III) doświadczyły krwawienia w trakcie trwania badania, natomiast u 45,3% pacjentów stosujących zindywidualizowaną profilaktykę (grupa I) oraz u 17,4% pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne (grupa II) efmoroktokogiem alfa nie odnotowano żadnych krwawień. Warto również zauważyć, że mediana wskaźnika ABR dla subpopulacji pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania A-LONG włączonych do grupy I wynosiła 2,32. Natomiast mediana wskaźnika ABR w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących leczenie doraźne konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania A-LONG włączonych do grupy I, II lub III wynosiła odpowiednio: 0,00; 3,59 i 33,57 [8].

Mediana rocznego wskaźnika krwawień w grupie I wyniosła 1,6; w grupie II 3,6 natomiast w grupie III 33,6 dla ogólnej liczby samoistnych i pourazowych krwawień. W przypadku pacjentów stosujących indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) mediana wskaźnika ABR wynosiła 0,0 dla krwawień do stawów, do mięśni, dla krwawień wewnętrznych, krwawień do tkanek miękkich oraz krwawień w obrębie skóry czy błon śluzowych. Co więcej, dokonując analizy wyników z uwzględnieniem miejsca krwawienia i typu krwawienia najkorzystniejsze wyniki uzyskano w grupie I i II. W grupie III (leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia) mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów o charakterze samoistnym wyniosła 18,6; o charakterze pourazowym 3,9. W przypadku krwawienia do mięśni mediana wyniosła odpowiednio 5,1 oraz 0,0 [8], [9], [13]. Ponadto, Autorzy badania wskazują, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień obserwowana wśród pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do pacjentów stosujących leczenie doraźne rFVIII Fc (efmoroktokog alfa) była spójna w obrębie wszystkich zdefiniowanych wcześniej subgrup pacjentów (w oparciu o dane demograficzne oraz objawy choroby) [9].

Tabela 20. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem rocznego wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 [^] n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR)	0	[13]	53 (45,3)	4 (17,4)	0 (0,0)	57 (35,0)
	>0–5		36 (30,8)	11 (47,8)	0 (0,0)	47 (28,8)
	>5–10		21 (17,9)	3 (13,0)	1 (4,3)	25 (15,3)
	>10–20		7 (6,0)	1 (4,3)	2 (8,7)	10 (6,1)

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 [^] n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
	>20–30		0 (0,0)	2 (8,7)	6 (26,1)	8 (4,9)
	>30–40		0 (0,0)	1 (4,3)	7 (30,4)	8 (4,9)
	>40–50		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (1,2)
	>50		0 (0,0)	1 (4,3)	5 (21,7)	6 (3,7)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. ABR-roczny wskaźnik krwawień (liczba epizodów krwawienia/rok); n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym. [^]-punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej w grupie II (cotygodniowe leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa) analizowano dla 23 pacjentów, ponieważ jednak pacjent wycofał się z udziału w badaniu po przeprowadzeniu analizy farmakokinetycznej, stąd nie było możliwości przeprowadzenia u niego analizy skuteczności leku.

W trakcie trwania badania nie obserwowano wystąpienia żadnego epizodu krwawienia u 57 pacjentów – 53 (45,3%) pacjentów stosujących indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) oraz u 4 (17,4%) pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa). Natomiast u wszystkich pacjentów, otrzymujących leczenie doraźne rFVIIIIFc (efmoroktokogiem alfa) obserwowano występowanie krwawień. U żadnego pacjenta z grupy I (indywidualne leczenie profilaktyczne rFVIIIIFc) roczny wskaźnik krwawień nie był większy niż 20, natomiast u 4 pacjentów z grupy II (cotygodniowe leczenie profilaktyczne rFVIIIIFc) roczny wskaźnik krwawień przekroczył wartość 20, co miało wpływ na średnią wartość rocznego wskaźnika krwawień w tej grupie pacjentów [13].

Tabela 21. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117	Grupa II N=24	Grupa III N=23	Wszyscy pacjenci N=164
Roczny wskaźnik krwawień - pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FVIII przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)					
Średnia (SD)	[8]	3,47 (4,72) N=86	-	-	3,47 (4,27) N=86
Mediana [IQR]		2,15 [0,00; 5,56] N=86	-	-	2,15 [0,00; 5,56] N=86
Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie	[13]	6,00 N=86	-	-	-
Mediana w trakcie trwania badania		2,32 N=86	-	-	-
Różnica mediany względem wartości początkowej		-3,00 N=86	-	-	-
Roczny wskaźnik krwawień - pacjenci stosujący leczenie doraźne FVIII przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)					
Średnia (SD)	[8]	1,38 (2,14) N=31	8,81 (13,69) N=23	37,23 (20,21) N=23	14,31 (20,26) N=77
Mediana [IQR]		0,00 [0,00; 1,81]	3,59 [1,86; 8,36]	33,57 [21,14; 48,69]	3,63 [0,00; 22,61]

		N=31	N=23	N=23	N=77
Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie		27,0 N=31	29,0 N=23	24,0 N=23	-
Mediana w trakcie trwania badania	[13]	0,0 N=31	3,59 N=23	33,57 N=23	-
Różnica mediany względem wartości początkowej		-27,00 N=31	-22,38 N=23	0,62 N=23	-

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*). SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); FVIII-czynniki krzepnięcia VIII. Od jednego pacjenta z grupy I nie uzyskano informacji na temat częstości krwawień w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie, a jeden pacjent z grupy II wycofał się z udziału w badaniu po przeprowadzeniu oceny profilu farmakokinetycznego leku, stąd nie było możliwości przeprowadzenia u niego analizy skuteczności leku.

Na wartość rocznego wskaźnika krwawień w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie (analiza przeprowadzana w oparciu o historyczne dane uzyskane od pacjentów) miał wpływ rodzaj stosowanego przez pacjentów w tym czasie leczenia, dlatego zmianę mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości początkowych oceniano odrębnie w populacji pacjentów stosujących przed rozpoczęciem badania leczenie profilaktyczne lub doraźne czynnikami FVIII. Największą redukcję mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości sprzed badania obserwowano w grupie chorych, którzy zmienili leczenie doraźne na indywidualną profilaktykę efmoroktokogiem alfa podczas badania.[13].

Tabela 22. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – dawki rFVIIIIFc stosowane podczas badania; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Wszyscy pacjenci
Średnia tygodniowa dawka [j.m./kg]	Mediana [zakres]	[8], [9], [13]	77,9 [54,0; 141,5] N=117	65,6 [59,4; 70,7] N=23	-	Bd
	Średnia (SD)		85,4 (19,3) N=117	65,8 (2,9) N=23	-	Bd
Przerwa między podaniami leku w okresie ostatnich 3 miesięcy badania* - n (%)	≥3 dni	[13]	111 (99,1) N=112	Nie oceniano	Nie oceniano	Bd
	≥4 dni		39 (34,8) N=112	Nie oceniano	Nie oceniano	Bd
	5 dni		33 (29,5) N=112	Nie oceniano	Nie oceniano	Bd
Całkowita liczba wstrzyknięć leku			208	92	455	755
Średnia dawka na wstrzyknięcie /na epizod krwawienia	Mediana [zakres]; (IQR)	[13]	29,94 [11,5; 68,3] (24,49; 50,93) N=117	21,65 [6,4; 69,2] (19,84; 32,47) N=24	26,46 [2,7; 69,8] (21,51; 31,45) N=23	27,35 [2,7; 69,8] (22,73; 32,71) N=164
	Średnia (SD)		36,70 (14,14) N=117	30,11 (15,95) N=24	38,64 (9,91) N=23	31,04 (12,54) N=164
Całkowita dawka leku podana w celu opanowania jednego epizodu krwawienia	Mediana [zakres]; (IQR)	[13]	32,63 [11,5; 223,1] (25,30; 53,11) N=117	30,26 [6,4; 138,5] (20,16; 42,34) N=24	27,35 [2,7; 184,6] (22,59; 32,71) N=23	28,23 [2,7; 223,1] (23,26; 46,88) N=164
	Średnia (SD)		44,53 (28,33) N=117	36,02 (22,92) N=24	32,63 (18,45) N=23	36,33 (22,71) N=164

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Wszyscy pacjenci
Liczba pacjentów z epizodami krwawienia			63	19	23	105
Średnia dawka na wstrzyknięcie dla jednego pacjenta	Mediana [zakres]; (IQR)	[13]	34,57 [13,0; 66,5] (28,17; 45,36) N=117	33,76 [15,4; 68,7] (21,65; 51,83) N=24	28,38 [20,0; 52,8] (23,71; 30,84) N=23	33,04 [13,0; 68,7] (26,25; 40,98) N=164
	Średnia (SD)		36,66 (11,50) N=117	38,50 (17,20) N=24	28,93 (7,22) N=23	35,30 (12,37) N=164
Całkowita dawka leku podana w celu opanowania epizodu krwawienia u jednego pacjenta	Mediana [zakres]; (IQR)		40,98 [13,0; 172,8] (29,41; 55,85) N=117	39,60 [15,4; 97,1] (25,35; 60,61) N=24	28,73 [20,0; 63,2] (27,55; 37,09) N=23	35,82 [13,0; 172,8] (28,37; 53,19) N=164
	Średnia (SD)		47,17 (26,43) N=117	44,55 (23,40) N=24	32,85 (11,67) N=23	43,56 (23,95) N=164

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. *dla pacjentów biorących udział w badaniu co najmniej 6 miesięcy (N=112, pacjenci z grupy I). IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*). SD – odchylenie standardowe. Bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w przypadku zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego (grupa I) w ciągu ostatnich 3 miesięcy trwania badania wyniosła 3,5 dnia. U blisko 1/3 osób z grupy I (33/112; 29,5%) przerwa między kolejnymi podaniami rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) wynosiła co najmniej 5 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy leczenia [8], [9]. W przypadku konieczności zastosowania powyżej 1. dawki leku w celu zatrzymania epizodu krwawienia, mediana czasu do podania kolejnego wstrzyknięcia rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) wyniosła 30,9 godziny (IQR: 24,5; 49,0) [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że 31 pacjentów (26,3%) z grupy I (N=118) nie wymagało modyfikacji dawkowania, natomiast 55,1% (n=65) wymagało 1 modyfikacji. Większość modyfikacji dawkowania została przeprowadzona po wstępnej ocenie profilu farmakokinetycznego stosowanego leku. Mediana średniej tygodniowej dawki rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) w ciągu ostatnich 3 miesięcy leczenia w grupie I wyniosła 77,7 j.m./kg [8], [9].

Tabela 23. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – częstotliwość dawkowania rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa); populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17] (grupa I, N=117).

Punkt końcowy	Ref.	Częstość dawkowania				Ogółem
		2 razy w tygodniu n (%)	Każde 3 dni n (%)	Każde 4 dni n (%)	Każde 5 dni n (%)	
Dawka [j.m./kg]						
25	[8], [9]	0 (0,0)	3 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,6)
30		0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
35		0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
25/50 [^]		34 (29,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (29,1)
40		0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)

5.2. Analiza efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii A (populacja mieszana – 12–65 lat)



Punkt końcowy	Dawka [j.m./kg]	Ref.	Częstość dawkowania				Ogółem
			2 razy w tygodniu n (%)	Każde 3 dni n (%)	Każde 4 dni n (%)	Każde 5 dni n (%)	
	45		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
	50		0 (0,0)	20 (17,1)	2 (1,7)	34 (29,1)	56 (47,9)
	60		0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,7)
	65		0 (0,0)	10 (8,5)	2 (1,7)	4 (3,4)	16 (13,7)
	Ogółem		35 (29,9)	39 (33,3)	4 (3,4)	39 (33,3)	117 (100)

^ - początkowo rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) stosowano dwa razy w tygodniu w dawce 25 j.m./kg od 1. dnia, a następnie od dnia 4. w dawce 50 j.m./kg. Grupa I – zindywidualizowane leczenie profilaktyczne rFVIIIFc (efmoroktokog alfa); n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.

Tabela 24. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć niezbędnych do zatrzymania epizodu krwawienia; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117	Grupa II N=24	Grupa III N=23	Wszyscy pacjenci N=164
Liczba wstrzyknięć na epizod krwawienia - n (%)	1 wstrzyknięcie	[8], [13]	179 (85,6)	74 (80,4)	408 (89,5)	661 (87,3)
	2 wstrzyknięcia		23 (11,0)	15 (16,3)	41 (9,0)	79 (10,4)
	3 wstrzyknięcia		5 (2,4)	3 (3,3)	5 (1,1)	13 (1,7)
	4 wstrzyknięcia		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	>4 wstrzyknięcia		2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,4)	4 (0,5)
	>1 wstrzyknięcia		30 (14,4)	18 (19,6)	48 (10,5)	96 (12,7)
	≤2 wstrzyknięcia		202 (96,7)	89 (96,7)	449 (98,5)	740 (97,8)
	>2 wstrzyknięcia		7 (3,3)	3 (3,3)	7 (1,5)	17 (2,2)
Całkowita liczba epizodów krwawień			209	92	456	757
Liczba wstrzyknięć na epizod krwawienia - średnia (SD)			1,2 (0,60)	1,2 (0,49)	1,1 (0,45)	1,2 (0,51)
Liczba wstrzyknięć na epizod krwawienia – mediana [IQR]; (zakres)			1,0 [1,0; 1,0] (1; 6)	1,0 [1,0; 1,0] (1; 3)	1,0 [1,0; 1,0] (1; 6)	1,0 [1,0; 1,0] (1; 6)
Liczba wstrzyknięć na wszystkie epizody krwawienia u jednego pacjenta - n (%)	od 1 do <2 wstrzyknięć	[13]	58 (90,6)	17 (89,5)	23 (100,0)	98 (92,5)
	od 2 do <3 wstrzyknięć		4 (6,3)	2 (10,5)	0 (0,0)	6 (5,7)
	od 3 do <4 wstrzyknięć		1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
	≥4 wstrzyknięcia		1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
	≥2 wstrzyknięcia		6 (9,4)	2 (10,5)	0 (0,0)	8 (7,5)
Liczba pacjentów, u którego wystąpił co najmniej jeden epizod krwawienia			64	19	23	106
Liczba wstrzyknięć koniecznych do opanowania jednego krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta – średnia (SD)			1,28 (0,63)	1,20 (0,33)	1,12 (0,18)	1,23 (0,52)
Liczba wstrzyknięć koniecznych do opanowania jednego krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta - mediana [IQR]; (zakres)			1,00 [1,00; 1,33] (1,0; 5,0)	1,00 [1,00; 1,43] (1,0; 2,0)	1,00 [1,00; 1,17] (1,0; 1,7)	1,00 [1,00; 1,25] (1,0; 5,0)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*). SD – odchylenie standardowe. n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że w trakcie trwania badania odnotowano 757 epizodów krwawień przy czym w przypadku 87,3% (n=661) krwawień do ich zatrzymania wymagane było zastosowanie 1 wstrzyknięcia rFVIIIFc (efmoroktokogu alfa), natomiast w przypadku 10,4% (n=79) oraz 1,7% (n=13) epizodów krwawień zastosowanie odpowiednio dwóch i trzech wstrzyknięć. Mediana liczby wstrzyknięć wymaganych do zatrzymania krwawienia wynosiła 1 niezależnie od momentu zastosowania wstrzyknięć w ciągu 8 godzin czy >8 godzin od wystąpienia pierwszych objawów i niezależnie od rodzaju krwawienia. Średnia liczba wstrzyknięć wymaganych do zatrzymania krwawienia wyniosła 1,2 w grupie profilaktycznego leczenia oraz 1,1 w grupie stosującej rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) w przypadku wystąpienia krwawienia. Mediana dawki koniecznej do zatrzymania każdego krwawienia wynosiła: 29,94; 21,65 i 26,46 j.m./kg odpowiednio w grupie I (indywidualizowane leczenie profilaktyczne rFVIIIFc), grupie II (cotygodniowe leczenie profilaktyczne rFVIIIFc) i leczenie doraźne rFVIIIFc, a średnia dawka przypadająca na jedną wstrzyknięcie leku wynosiła odpowiednio 36,70; 30,11 i 28,64 j.m./kg. Mediana całkowitej dawki leku na wstrzyknięcie wynosiła 32,63; 30,26 i 27,35 j.m./kg odpowiednio dla grupy I, grupy II i grupy III, natomiast średnia całkowita dawka leku na wstrzyknięcie wynosiła odpowiednio: 44,53; 36,02 i 32,63 j.m./kg. Ogólnie mediana całkowitej dawki leku na wstrzyknięcie wynosiła 28,23 j.m./kg, a średnia całkowitej dawki leku na wstrzyknięcie wynosiła 36,33 j.m./kg [8].

Tabela 25. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem oceny odpowiedzi na leczenie; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)	
Liczba wszystkich ocenianych wstrzyknięć			240	108	512	860	
Ocena odpowiedzi na leczenie (dokonywana przez pacjenta)	Znakomita/dobra	[8], [13]	189 (78,8)	70 (64,8)	408 (79,7)	667 (77,6)	
	Znakomita		75 (31,3)	17 (15,7)	150 (29,3)	242 (28,1)	
	Dobra		114 (47,5)	53 (49,1)	258 (50,4)	425 (49,4)	
	Umiarkowana		48 (20,0)	37 (34,3)	102 (19,9)	187 (21,7)	
	Brak odpowiedzi		3 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,4)	6 (0,7)	
Liczba pierwszych ocenianych wstrzyknięć dla każdego epizodu krwawienia				202	89	454	745
Ocena odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie leku (dokonywana przez pacjenta)	Znakomita/dobra		161 (79,7)	57 (64,0)	364 (80,2)	582 (78,1)	
	Znakomita		68 (33,7)	16 (18,0)	140 (30,8)	224 (30,1)	
	Dobra		93 (46,0)	41 (46,1)	224 (49,3)	358 (48,1)	
	Umiarkowana		38 (18,8)	31 (34,8)	89 (19,6)	158 (21,2)	
	Brak odpowiedzi	3 (1,5)	1 (1,1)	1 (0,2)	5 (0,7)		

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. n-liczba wstrzyknięć.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowano łącznie 880 wstrzyknięć efmoroktokogu alfa, z czego 860 zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie dokonywanej przez pacjentów. Z 860

wstrzyknięć w przypadku 77,6% (n=667) odpowiedź oceniano jako doskonałą lub dobrą, 187 wstrzyknięć (21,7%) jako umiarkowaną, natomiast 0,7% (n=6) jako brak odpowiedzi (poprawy). Warto również zaznaczyć, że najlepszą odpowiedź na leczenie raportowano w grupie stosującej zindywidualizowane leczenie profilaktyczne oraz leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (odpowiednio: 78,8% oraz 79,7%) [8]. Oceniono również odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie efmoroktokogu dla każdego epizodu krwawienia. Z 745 pierwszych wstrzyknięć dla każdego epizodu krwawienia w przypadku 78,1% wstrzyknięć (n=582) odpowiedź oceniano jako doskonałą lub dobrą, 158 wstrzyknięć (21,2%) jako umiarkowaną, natomiast 0,7% (n=5) jako brak odpowiedzi (poprawy) [13].

Inne punkty końcowe oceniane w ramach badania A-LONG [8]–[17]

Odpowiedź na leczenie efmoroktokogiem alfa podczas zabiegów chirurgicznych.

W trakcie trwania badania przeprowadzono 9 zabiegów chirurgicznych: rekonstrukcja stawu (n=5), laparoscopia przepuklin pachwinowych (n=2), usunięcie wyrostka robaczkowego (n=1), artroskopia stawu (n=1). Odpowiedź hemostatyczną na rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) podczas zabiegów oceniono jako znakomitą (n=8) lub dobrą (n=1). W 100% przypadków pojedyncze wstrzyknięcie leku było wystarczające do utrzymania hemostazy do końca trwania zabiegu, mediana stosowanego dawkowania wynosiła 51,4 j.m./kg. Mediana konsumpcji rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) wynosiła: 80,6 j.m./kg (zakres: 65,8–15,4 j.m./kg) w dniu operacji, 161,3 j.m./kg (zakres: 45,8–237,3 j.m./kg) przez 1–3 dni przed zabiegiem, 387,1 j.m./kg (28,1–728,8 j.m./kg) przez 4–14 dni po przeprowadzeniu operacji. U pacjentów nie odnotowano żadnego krwawienia w trakcie okresu pooperacyjnego oraz w czasie rehabilitacji. Ogólnie, obserwowano 7 działań niepożądanych u 4 pacjentów poddanych zabiegowi operacyjnemu, z których 6 działań niepożądanych miało charakter umiarkowany bądź łagodny, a jedno działanie niepożądane uznano za ciężkie. U dwóch pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (przepuklina pachwinowa i zapalenie wyrostka robaczkowego). Wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie okresu okołoperacyjnego zostały ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem czynnikiem rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) [15]. W ocenie badaczy uznano, że odpowiedź na leczenie (śródooperacyjna i pooperacyjna utrata krwi) była zbliżona do tej, której można oczekiwać u osób bez zaburzeń hemofilicznych [8].

Odpowiedź na leczenie efmoroktokogiem alfa w ocenie badaczy

Analiza wykazała, że w ocenie badaczy, odpowiedź na leczenie efmoroktokogiem alfa była doskonała w przypadku 69,5% wizyt, skuteczna w 29,8% wizyt, częściowa odpowiedź na leczenie obserwowana

była podczas 0,7% wizyt. Nie obserwowano żadnych przypadków braku skuteczności zastosowanego leczenia [8].

Tabela 26. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem aktywności fizycznej pacjentów; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)
7 tydzień badania	Większa aktywność fizyczna	[13]	29 (25,0)	8 (38,0)	3 (13,0)
	Taka sama aktywność fizyczna		81 (70,0)	12 (57,0)	18 (78,0)
	Mniejsza aktywność fizyczna		6 (5,0)	1 (5,0)	2 (9,0)
Koniec badania	Większa aktywność fizyczna		31 (27,0)	4 (17,0)	2 (9,0)
	Taka sama aktywność fizyczna		80 (68,0)	18 (78,0)	21 (91,0)
	Mniejsza aktywność fizyczna		6 (5,0)	1 (4,0)	0 (0,0)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne.

W badaniu A-LONG [8]–[17] uczestnicy zostali również poddani ocenie aktywności fizycznej. Na każdej wizycie kontrolnej, pacjenci byli proszeni o ocenę swojej aktywności fizycznej. Pacjentów leczonych profilaktycznie (grupa I i II) charakteryzowała większa względna poprawa aktywności fizycznej w porównaniu z pacjentami leczonymi na żądane w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (grupa III). Ogółem 87% pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne (grupa I i II) raportowało taką samą lub polepszoną aktywność fizyczną w trakcie trwania badania [8].

W badaniu A-LONG [8]–[17] ocenie podano również jakość życia za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL oraz kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 27. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wizualnej skali analogowej; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Ogółem				
Jakość życia na początku badania; średnia (SD); mediana [zakres]	[13]	75,3 (21,80) 80,0 [7; 100] N=115	77,1 (13,41) 75,0 [40; 99] N=24	74,5 (18,26) 80,0 [33; 98] N=23
Jakość życia na końcu badania; średnia (SD); mediana [zakres]		79,5 (19,00) 82,0 [10; 100] N=114	78,7 (14,06) 80,0 [52; 99] N=24	76,8 (19,11) 80,0 [25; 99] N=23
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych; średnia zmiana (SD), mediana [zakres]		4,4 (21,67) 0,0 [-70; 93] N=114	1,6 (12,16) 0,0 [-14; 40] N=24	2,3 (7,30) 1,0 [-10; 20] N=23
Leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania				
Jakość życia na początku badania; średnia (SD); mediana [zakres]	[13]	74,9 (21,83) 80,0 [8; 100] N=86	-	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Jakość życia na końcu badania; średnia (SD); mediana [zakres]		78,8 (19,02) 80,0 [20; 100] N=85		
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych; średnia (SD); mediana [zakres]		4,2 (19,34) 0,0 [-31; 92] N=85		
Leczenie doraźne przed rozpoczęciem badania				
Jakość życia na początku badania; średnia (SD); mediana [zakres]		76,4 (22,07) 80,0 [7; 100] N=29	77,1 (13,41) 75,0 [40; 99] N=24	74,5 (18,26) 80,0 [33; 98] N=23
Jakość życia na końcu badania; średnia (SD); mediana [zakres]	[13]	81,4 (19,14) 85,0 [10; 100] N=29	78,7 (14,06) 80,0 [52; 99] N=24	76,8 (19,11) 80,0 [25; 99] N=23
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych; średnia (SD); mediana [zakres]		5,0 (27,79) 0,0 [-70; 93] N=29	1,6 (12,16) 0,0 [-14; 40] N=24	2,3 (7,30) 1,0 [-10; 20] N=23

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. SD – odchylenie standardowe.

Przeprowadzona analiza wykazała stabilną jakość życia we wszystkich grupach pacjentów zarówno na początku badania jak i na końcu badania – ocena przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Z kolei w grupie chorych w wieku 13–16 lat podczas oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL wykazano poprawę w zakresie zdrowia fizycznego, uczuć, pracy i szkoły wśród osób, które przed włączeniem do badania leczono doraźnie, a w trakcie trwania badania w ramach leczenia profilaktycznego. Jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL) nie zmieniła się znacząco wśród grupy osób, które stosowały leczenie profilaktyczne czynnikami FVIII jeszcze przed rozpoczęciem badania. W trakcie trwania leczenia zaobserwowano niewielką poprawę jakości życia osób leczonych profilaktycznie raz w tygodniu (grupa II) w porównaniu do osób z grupy III (leczenie doraźne) [8].

Tabela 28. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I			
		Przed badaniem - leczenie profilaktyczne		Przed badaniem - leczenie doraźne	
		n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]	n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]
Wynik całkowity		34	-1,03 [-26,7; 11,5]	12	-4,31 [-35,6; 13,9]
Domena	Zdrowie fizyczne	40	0,00 [-31,3; 60,0]	17	-25,00 [-65,0; 25,0]
	Uczucia	40	-3,13 [-50,0; 25,0]	17	-6,25 [-50,0; 18,8]
	Ocena siebie	42	0,00 [-40,0; 35,0]	17	0,00 [-40,0; 20,0]
	Sport i czas wolny	29	0,00 [-68,8; 45,0]	10	-5,00 [-50,0; 5,0]
	Praca i szkoła	34	0,00 [-50,0; 37,5]	15	-6,25 [-56,3; 25,0]
	Radzenie sobie	40	0,00 [-33,3; 33,3]	17	0,00 [-25,0; 58,3]

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I			
			Przed badaniem - leczenie profilaktyczne		Przed badaniem - leczenie doraźne	
			n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]	n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]
z hemofilią	Leczenie		42	0,00 [-28,1; 18,8]	14	-4,69 [-43,8; 12,5]
	Przyszłość		40	0,00 [-45,0; 35,0]	17	-5,00 [-45,0; 60,0]
	Plany rodzinne		19	0,00 [-25,0; 16,7]	10	0,00 [-18,8; 33,3]
	Partnerstwo i seksualność		37	0,00 [-25,0; 66,7]	14	0,00 [-25,0; 91,7]

Grupa I – indywidualne leczenie profilaktyczne.

Tabela 29. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa II		Grupa III	
			n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]	n	Zmiana względem wartości początkowych Mediana [zakres]
Wynik całkowity			3	-5,81 [-9,8; 5,4]	5	-0,56 [-11,2; 3,4]
Domena	Zdrowie fizyczne	[8], [13]	3	-5,00 [-45,0; -5,0]	7	0,00 [-15,0; 20,0]
	Uczucia		3	-6,25 [-18,8; 6,3]	7	0,00 [-12,5; 18,8]
	Ocena siebie		3	0,00 [-5,0; 5,0]	7	0,00 [-5,0; 15,0]
	Sport i czas wolny		2	-10,0 [-25,0; 5,0]	5	5,00 [-8,8; 5,0]
	Praca i szkoła		2	-9,38 [-18,8; 0,0]	6	-3,13 [-25,0; 6,3]
	Radzenie sobie z hemofilią		3	0,0 [-16,7; 25,0]	7	0,00 [-16,7; 8,3]
	Leczenie		3	6,25 [-12,5; 28,1]	7	0,00 [-18,8; 6,3]
	Przyszłość		3	-5,00 [-20,0; -5,0]	6	7,50 [-15,0; 10,0]
	Plany rodzinne		2	0,00 [0,0; 0,0]	2	9,38 [0,0; 18,8]
	Partnerstwo i seksualność		3	0,00 [-8,3; 0,0]	7	0,00 [-25,0; 8,3]

Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne.

Tabela 30. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja pacjentów w wieku >17 lat, którzy stosowali zindywidualizowane leczenie profilaktyczne rFVIIIFc w trakcie badania i leczenie profilaktyczne lub doraźne czynnikiem rFVIII przed rozpoczęciem badania o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I			
			Przed badaniem - leczenie profilaktyczne		Przed badaniem - leczenie doraźne	
			n	Zmiana względem wartości początkowych	n	Zmiana względem wartości początkowych
Wynik całkowity, mediana		[14]	40	-2,0	17	-6,5
Zdrowie fizyczne, mediana				-1,4		-20,3

5.2. Analiza efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu chorych z ciężką postacią hemofilii A (populacja mieszana – 12–65 lat)



Punkt końcowy	Ref.	Grupa I			
		Przed badaniem - leczenie profilaktyczne		Przed badaniem - leczenie doraźne	
		n	Zmiana względem wartości początkowych	n	Zmiana względem wartości początkowych
Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia po 6 miesiącach badania (wynik całkowity)			42%		18%
Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia po 6 miesiącach badania (zdrowie fizyczne)			82%		33%

Grupa I – zindywidualizowane leczenie profilaktyczne. rFVIII – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII; rFVIIIFc – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc.

Profil farmakokinetyczny

Tabela 31. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

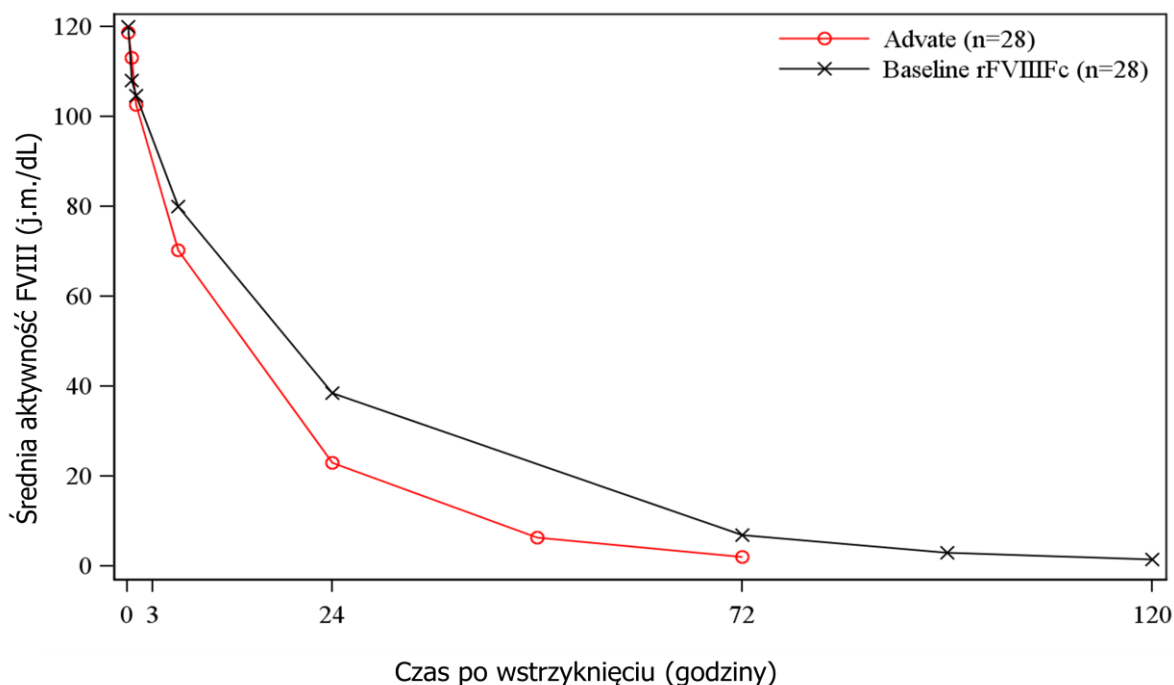
Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFVIIIFc N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Parametry farmakokinetyczne rFVIII N=28 Średnia geometryczna [95% CI]	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI] parametru farmakokinetycznego rFVIIIFc do parametru farmakokinetycznego rFVIII	Wartość p*
Maksymalne stężenie czynnika (j.m./dl)		107,7 [101,2; 114,6]	119,57 [111,5;128,3]	0,90 [0,86; 0,95]	<0,001
t _{1/2} [godz.]		19,0 [17,0; 21,1]	12,4 [11,1; 13,9]	1,5 [1,4; 1,7]	<0,001
MRT [godz.]		25,2 [22,7; 27,9]	16,8 [15,2; 18,6]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001
CL [mL/godz./kg]		2,0 [1,7; 2,2]	3,0 [2,7; 3,4]	0,6 [0,6; 0,7];	<0,001
V _d [ml/kg]		49,1 [46,6; 51,7]	51,2 [47,2; 55,5]	1,0 [0,9; 1,0]	0,197
IR [j.m./dl per j.m./kg]	[8], [9]	2,2 [2,1; 2,4]	2,4 [2,2; 2,5]	1,0 [0,9; 1,0]	0,025
DN AUC [j.m.*godz./dl per j.m./kg]		51,2 [45,0; 58,4]	32,9 [29,3; 36,9]	1,6 [1,5; 1,7]	<0,001
Czas do osiągnięcia 1% aktywności FVIII [dni]		4,9 [4,4; 5,5]	3,3 [3,0; 3,7]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001
Czas do osiągnięcia 3% aktywności FVIII [dni]		3,7 [3,3; 4,1]	2,5 [2,2; 2,7]	1,5 [1,4; 1,6]	<0,001

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration-time curve*); FVIII-czynnik krzepnięcia VIII; rFVIIIFc – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); rFVIII – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa; produkt leczniczy Advate); pomiar paramterów farmakokinetycznych przeprowadzono za pomocą jednostopniowego testu krzepliwości; *Wartości przedstawione w publikacjach referencyjnych [8], [9].

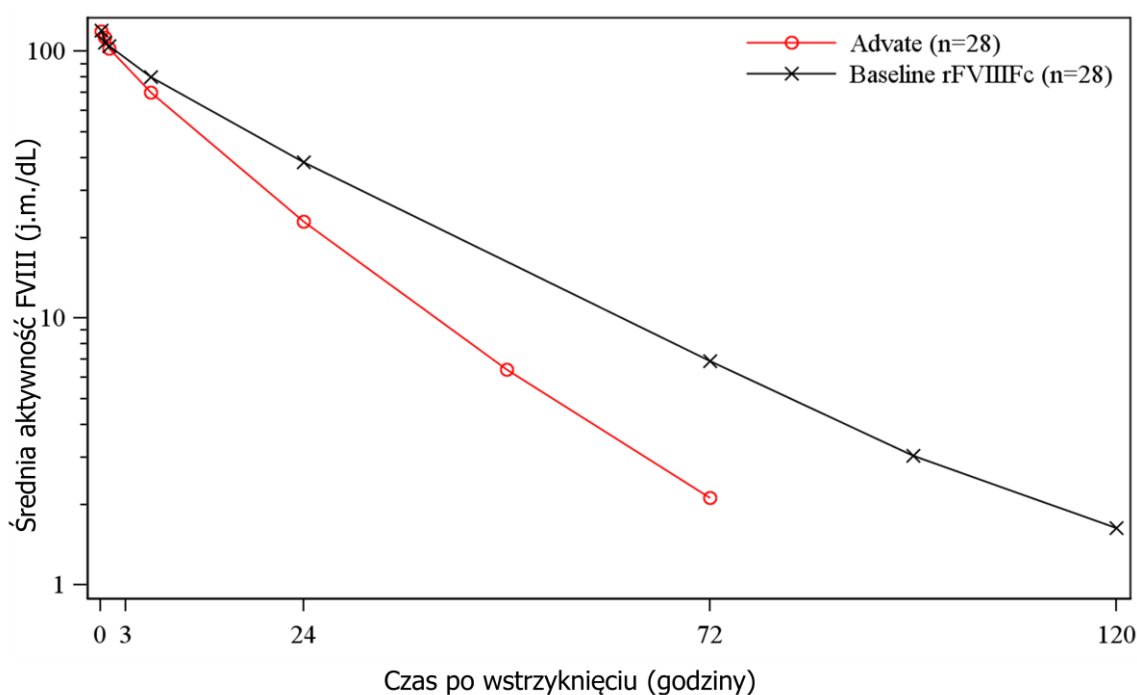
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIIIFc; efmoroktokog alfa) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa - produkt leczniczy Advate®) wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym: okresem półtrwania, średnim czasem pozostawania leku w organizmie, okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu 1% oraz 3%,
- istotnie statystycznie mniejszym klirensom oraz maksymalnym stężeniem czynnika,
- istotnie statystycznie większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę,
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: średniego przyrostu stopnia poprawy oraz objętości dystrybucji [8], [9].

Dodatkowo porównanie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w czasie, po podaniu efmoroktokogu alfa i okrokogu alfa zobrazowano graficznie.



Wykres 5. Porównanie pomiędzy rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiar przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala liniowa [13]).



Wykres 6. Porównanie pomiędzy rFVIIIc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiar przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala logarytmiczna [13]).

Wyniki oceny profilu farmakokinetycznego rFVIIIc (efmoroktokog alfa) przeprowadzonej w badaniu A-LONG [8]–[17] potwierdziły wyniki badania opracowanego przez Powell i wsp. 2012 [11]–[12], w którym wykazano, że w porównaniu do oktokogu alfa, efmoroktokog alfa charakteryzował się dłuższym okresem półtrwania, niższym klirensiem, wyższą całkowitą ekspozycją układową, dłuższym okresem spadku aktywności czynnika krzepnięcia VIII do poziomu aktywności równego 1%, porównywalnym, zależnym od dawki maksymalnym stężeniem czynnika krzepnięcia VIII w osoczu oraz średnim przyrostowym stopniem poprawy (wyniki tego badania zostały opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) [8]. Uzyskane wyniki badania A-LONG [8]–[17] sugerują, że rFVIIIc (efmoroktokog alfa) może przedłużyć ochronę przed krwawieniem w porównaniu z istniejącymi terapiami (rFVIII), co pozwala na zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku [8], [9].

Długoterminowa skuteczność efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG (pacjenci w wieku 12–65 z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE [18]–[24].

Tabela 32. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=108	Grupa II N=27	Grupa III [^] N=17	Grupa IV N=14
ABR – ogólnie; mediana [IQR]	[18]	0,66 [0,00; 2,63]	2,03 [0,60; 4,39]	1,97 [0,96; 7,03]	18,36 [10,45; 30,46]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=108	Grupa II N=27	Grupa III [^] N=17	Grupa IV N=14
ABR dla krwawień samoistnych; mediana [IQR]		0,00 [0,00; 1,23]	0,76 [0,00; 2,66]	0,96 [0,00; 5,51]	13,27 [1,39; 16,60]
ABR dla samoistnych krwawień do stawów; mediana [IQR]		0,00 [0,00; 0,64]	0,00 [0,00; 2,66]	0,00 [0,00; 3,84]	11,15 [1,39; 15,11]
ABR dla krwawień pourazowych; mediana [IQR]		0,00 [0,00; 1,28]	0,66 [0,00; 1,94]	0,65 [0,00; 2,51]	2,36 [0,00; 9,05]
ABR - ogólnie dla pacjentów otrzymujących leczenie ≥ 6 miesięcy; mediana [IQR]		0,67 [0,99; 2,59] N=98	2,03 [0,60; 4,39] N=27	1,97 [0,96; 7,03] N=17	18,36 [13,41; 26,29] N=8
ABR – ogólnie dla pacjentów, u których stwierdzono występowanie co najmniej jednego stawu docelowego na początku badania; mediana [IQR]		0,70 [0,00; 3,00] N=72	2,50 [0,60; 4,50] N=16	4,40 [1,30; 9,60] N=12	15,20 [5,20; 33,20] N=12

Grupa I – zindywidualizowane leczenie profilaktyczne; Grupa II – cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III – zmodyfikowane leczenie profilaktyczne. Grupa IV – leczenie doraźne. ABR – roczny wskaźnik krwawień; IQR – rozstęp międzykwartyłowy. Wyniki przedstawiono dla okresu skuteczności odzwierciedlającego sumę wszystkich przedziałów czasowych w czasie których pacjenci otrzymywali efmoroktokog alfa zgodnie z danym schematem leczenia, z wyłączeniem okresów leczenia okołooperacyjnego. U jednego pacjenta nie przeprowadzono oceny skuteczności leczenia ponieważ został poddany operacji przed rozpoczęciem badania ASPIRE. [^]dwóch pacjentów z grupy otrzymującej zmodyfikowane leczenie profilaktyczne otrzymywało również leczenie doraźne w trakcie badania A-LONG, w związku z czym nie posiadali zdefiniowanego rutynowego schematu leczenia profilaktycznego w trakcie badania ASPIRE.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy	Ref.	N=150			
		Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
Liczba pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia		66	21	13	11
Liczba epizodów krwawienia*	[18]	301	143	122	262
Średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] – mediana [IQR]		46,88 [26,94; 51,49]	33,19 [26,67; 50,85]	34,19 [29,47; 38,96]	26,88 [25,00; 31,25]

Grupa I – zindywidualizowane leczenie profilaktyczne; Grupa II – cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III – zmodyfikowane leczenie profilaktyczne. Grupa IV – leczenie doraźne. IQR – rozstęp międzykwartyłowy. *dotyczy wszystkich krwawień zgłaszanych w trakcie badania, średnia dawka na wstrzyknięcie nie została oceniona w przypadku 3 pacjentów (2 z grupy I i 1 z grupy III), ponieważ informacje dotyczące stosowanego u nich dawkowania w przypadku leczenia epizodów krwawienia były niekompletne.

W trakcie badania ASPIRE odnotowano łącznie 566 i 262 epizody krwawienia, u pacjentów pochodzących z badania A-LONG stosujących odpowiednio leczenie profilaktyczne i leczenie doraźne efmoroktokogiem alfa, z czego 90,8% krwawień zostało zatrzymanych po jednym wstrzyknięciu efmoroktokogu alfa. Natomiast po jednym lub dwóch wstrzyknięciach leku opanowano 96,9% krwawień. U 38,9%; 22,2% i 23,5% pacjentów stosujących odpowiednio zindywidualizowane leczenie profilaktyczne, cotygodniowe leczenie profilaktyczne i zmodyfikowane leczenie profilaktyczne nie obserwowano występowania żadnych krwawień w trakcie trwania badania ASPIRE. Na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej po pierwszym wstrzyknięciu leku, stwierdzono, że w

przypadku 83,8% krwawień odpowiedź na leczenie była znakomita lub dobra (w tym: 77,6% – zindywidualizowana profilaktyka; 80,9% cotygodniowa profilaktyka; 87,6% zmodyfikowana profilaktyka i 90,8% leczenie doraźne) [18].

Mediana średniej tygodniowej dawki efmoroktokogu alfa wynosiła: 79,61 j.m./kg [IQR: 74,49; 97,11] w trakcie zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego; 65,39 j.m./kg [IQR: 62,84; 67,39] w trakcie cotygodniowego leczenia profilaktycznego; 69,50 j.m./kg [IQR: 64,34; 89,34] w trakcie modyfikowanego leczenia profilaktycznego. W przypadku pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne w trakcie badania A-LONG (N=128) u 64,1% pacjentów nie obserwowano zmiany w zakresie ogólnej tygodniowej dawki leku w trakcie trwania przedłużonej fazy badania (badanie ASPIRE), natomiast u 20,3% pacjentów raportowano zmniejszenie średniej tygodniowej dawki leku, a u 15,6% pacjentów dawka ta została zwiększona w trakcie badania ASPIRE w porównaniu do ogólnej tygodniowej dawki leku stosowanej podczas badania A-LONG [18].

Ze 150 pacjentów, którzy ukończyli badanie A-LONG i rozpoczęli badanie ASPIRE, 25 pacjentów (16,7%) zmieniło schemat leczenia w momencie włączenia do badania, a 17 pacjentów (11,3%) dokonało takiej zmiany w trakcie trwania badania ASPIRE. Żaden z pacjentów nie zmienił stosowanego schematu leczenia więcej niż jeden raz. U większości pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne w trakcie badania A-LONG (92/128 pacjentów-71,9%) nie zmieniono przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w trakcie badania ASPIRE, natomiast przerwa ta została wydłużona u 28/128 pacjentów (21,9%). Wśród 19 pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne raz w tygodniu w trakcie badania A-LONG (wcześniej leczeni doraźnie czynnikami krzepnięcia VIII) tylko u 3 pacjentów skrócono przerwy pomiędzy wstrzyknięciami (wstrzyknięcia dwa razy w tygodniu) w trakcie badania ASPIRE. Odsetek pacjentów, u których stosowano co najmniej 5-dniowe przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w trakcie leczenia profilaktycznego w czasie badania A-LONG utrzymał się na stałym poziomie w trakcie przedłużonej fazy badania. Żaden z pacjentów nie zmienił stosowanego schematu leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne. Jednakże, 15/22 pacjentów leczonych doraźnie w trakcie badania A-LONG zmieniło schemat leczenia na terapię profilaktyczną w trakcie badania ASPIRE [18].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFMOROKTOKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA - 12–65 LAT)

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (N=165) definiowanej jako pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rFVIII (oktokog alfa, produkt leczniczy Advate® podawanego przed rozpoczęciem właściwej fazy badania w celu przeprowadzenia oceny profilu farmakokinetycznego) lub rFVIII-Fc (efmoroktokog alfa). Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa

efmoroktokogu alfa przedstawiono dla 164 pacjentów (ponieważ jeden pacjent wycofał się z udziału z badania przed rozpoczęciem leczenia efmoroktokogiem alfa), z czego u 146 pacjentów ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w okresie co najmniej 26 tygodni leczenia, a u 23 pacjentów w okresie co najmniej 39 tygodni leczenia.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Liczba pacjentów stosujących leczenie rFVIIIFc co najmniej 26 tygodni	[8]	112	16	18	146
Liczba pacjentów stosujących leczenie rFVIIIFc co najmniej 39 tygodni		23	0	0	23
Mediana okresu stosowania rFVIIIFc - tygodnie [zakres]		32,1 [9; 54]	28,0 [<1; 38]	28,9 [15; 32]	30,5 [<1; 54]
Liczba pacjentów podana ekspozycji na leczenie ≥50 dni		108	1	2	111

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. rFVIIIFc-rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa).

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Grupa IV N=9 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Co najmniej jedno działanie niepożądane	[8], [9], [13]	80 (68,4)	18 (75,0)	10 (43,5)	4 (44,4)	108 (65,9)
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego		1 (0,9)	3 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)
Co najmniej jedno działanie niepożądane związane/ prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem		5 (4,3)	3 (12,5)	2 (8,7)	0 (0,0)	10 (6,1)
Przynajmniej jedno ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane występujące w trakcie leczenia ¹		10 (8,5)	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (22,2)	14 (8,5)
Zgon		0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne. Grupa IV: osoby podane zabiegowi chirurgicznemu. TESAE¹ (ang. *treatment-emergent serious adverse events*) - definiowane jako działania niepożądane, które wystąpiły po rozpoczęciu badania i podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Advate® lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc lub warunkowo działania niepożądane występujące przed rozpoczęciem badania, ale po podaniu pierwszej dawki leku uległy nasileniu [8].

Przeprowadzona analiza wykazała, że u 108 chorych (65,9%) z 169 uczestników przydzielonych do trzech grup odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, przy czym łącznie pacjenci ci zgłosili 295 zdarzeń niepożądanych; 10 pacjentów (6,1%) zgłosiło przynajmniej

jedno działanie niepożądane w ocenie badacza związane z zastosowanym leczeniem (rFVIIIFc). Dodatkowo 14 uczestników (8,5%) zgłosiło przynajmniej 1 ciężkie (ang. *serious*) działanie niepożądane. Łącznie zgłoszono 19 ciężkich działań niepożądanych. Wszystkie ciężkie działania niepożądane nie zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem. 4 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działania niepożądanego, w tym 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (rFVIIIFc) w ocenie badacza: jedna osoba zrezygnowała ze względu na wystąpienie wysypki, a druga z powodu bólu stawów. Dodatkowo jedna osoba popełniła samobójstwo, co nie zostało uwzględnione jako rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego. U żadnego z uczestników nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem. Nie zgłaszano również ciężkich reakcji alergicznych, reakcji anafilaktycznych lub incydentów zakrzepowych w czasie trwania badania [8].

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; działania niepożądane; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$	Zapalenie nosogardzieli	[8], [9], [13]	16 (13,7)	1 (4,2)	3 (13,0)	20 (12,2)
	Bóle stawów		10 (8,5)	2 (8,3)	1 (4,3)	13 (7,9)
	Ból głowy		5 (4,3)	6 (25,0)	2 (8,7)	13 (7,9)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		6 (5,1)	0 (0,0)	3 (13,0)	9 (5,5)
	Grypa		5 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)
	Gorączka		3 (2,6)	1 (4,2)	1 (4,3)	5 (3,0)
Działania niepożądane przedstawione według układów narządowych	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	[13]	34 (29,1)	3 (12,5)	6 (26,1)	43 (26,2)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		24 (20,5)	6 (25,0)	1 (4,3)	31 (18,9)
	Zaburzenia żołądka i jelit		16 (13,7)	4 (16,7)	2 (8,7)	22 (13,4)
	Zaburzenia układu nerwowego		13 (11,1)	7 (29,2)	2 (8,7)	22 (13,4)
	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania		15 (12,8)	2 (8,3)	4 (17,4)	21 (12,8)
	Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach		14 (12,0)	4 (16,7)	0 (0,0)	18 (11,0)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		9 (7,7)	4 (16,7)	1 (4,3)	14 (8,5)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		6 (5,1)	3 (12,5)	1 (4,3)	10 (6,1)
	Zaburzenia psychiczne		3 (2,6)	1 (4,2)	1 (4,3)	5 (3,0)
	Zaburzenia naczyniowe		4 (3,4)	1 (4,2)	0 (0,0)	5 (3,0)
	Zaburzenia układu krążenia		3 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Schorzenia oczu		2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
	Zaburzenia ucha i błędnika		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia układu odpornościowego		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych		0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (0,6)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach [13]. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 3% (co najmniej 5 pacjentów) zaliczono: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypę oraz gorączkę [8], [9].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; działania niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w dniu wstrzyknięcia leku lub w jeden dzień po wstrzyknięciu leku; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Liczba pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym występującym w dniu wstrzyknięcia lub jeden dzień po wstrzyknięciu leku			63 (53,8)	11 (45,8)	6 (26,1)	80 (48,8)
Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w dniu wstrzyknięcia leku lub w jeden dzień po wstrzyknięciu leku	Zapalenie nosogardzieli	[13]	11 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (6,7)
	Bóle stawów		5 (4,3)	2 (8,3)	1 (4,3)	8 (4,9)
	Ból głowy		3 (2,6)	2 (8,3)	0 (0,0)	5 (3,0)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		2 (1,7)	0 (0,0)	3 (13,0)	5 (3,0)
	Ból pleców		4 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)
	Próchnica zębów		3 (2,6)	0 (0,0)	1 (4,3)	4 (2,4)
	Nadciśnienie		3 (2,6)	1 (4,2)	0 (0,0)	4 (2,4)
	Grypa		4 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)
	Obrzęk stawów		3 (2,6)	1 (4,2)	0 (0,0)	4 (2,4)
	Gorączka		3 (2,6)	1 (4,2)	0 (0,0)	4 (2,4)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością co najmniej 2% w dniu wstrzyknięcia leku lub w jeden dzień po wstrzyknięciu leku

zaliczono: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, próchnicę zębów, nadciśnienie, grypę, obrzęk stawów i gorączkę [13].

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; poważne działania niepożądane; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=117 n (%)	Grupa II N=24 n (%)	Grupa III N=23 n (%)	Wszyscy pacjenci N=164 n (%)
Łączna liczba poważnych działań niepożądanych		17	3	1	21
Liczba pacjentów z co najmniej jednym poważnym działaniem niepożądanym		12 (10,3)	3 (12,5)	1 (4,3)	16 (9,8)
Ból głowy		2 (1,7)	1 (4,2)	1 (4,3)	4 (2,4)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Bóle stawów		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Ból pleców		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Samobójstwo		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Uraz twarzy		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Upadek		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Złamanie kości udowej	[8]	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zatrucie pokarmowe		0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (0,6)
Wylew krwi do stawu		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nadciśnienie		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Grypa		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Przedawkowanie		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Niewydolność oddechowa		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zespół niespokojnych nóg		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia widzenia		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Omdlenie		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Tachykardia		1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Grupa I: indywidualne leczenie profilaktyczne. Grupa II: cotygodniowe leczenie profilaktyczne. Grupa III: leczenie doraźne.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że większość działań niepożądanych raportowanych w badaniu była oceniana przez badacza jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Spośród 164 badanych (wszystkie grupy razem) w ocenie badacza zgłoszono najwięcej działań niepożądanych o łagodnym nasileniu (N=69; 42,1%), następnie umiarkowanym (N=23; 14,0%) oraz o poważnym nasileniu (N=16; 9,8%). 21 działań niepożądanych oceniono jako dziania o poważnym nasileniu, przy czym 11 z nich oceniono również jako ciężkie działania niepożądane (tachykardia, nadciśnienie, przedawkowanie, samobójstwo, złamanie kości udowej, ból stawów, ból pleców, omdlenia, zespół niespokojnych nóg, urazy twarzy i niewydolność oddechowa). Ponadto 20 z 21 zgłaszanych poważnych działań niepożądanych w ocenie badacza nie było związanych z zastosowanym leczeniem rFVIII Fc [8].

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie A LONG (pacjenci w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A) – wyniki badania ASPIRE [18]–[24].

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – działania niepożądane; populacja w wieku 12– 65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Punkt końcowy	Ref.	N=150
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane – n (%) ^{*^}		111 (74,0%)
Zapalenie nosogardzieli – n (%)		26 (16,0%)
Infekcje górnych dróg oddechowych– n (%)		13 (8,7%)
Bole stawów– n (%)		11 (7,3%)
Upadek– n (%)		7 (4,7%)
Zranienia– n (%)		8 (5,3%)
Biegunka– n (%)		7 (4,7%)
Ból głowy– n (%)		7 (4,7%)
Kaszel– n (%)		6 (4,0%)
Grypa– n (%)		6 (4,0%)
Stłuczenia– n (%)	[18]	5 (3,3%)
Próchnica zębów– n (%)		5 (3,3%)
Artropatia krwawiączkowa– n (%)		5 (3,3%)
Infekcje wirusowe– n (%)		2 (1,3%)
Wymioty– n (%)		2 (1,3%)
Uraz głowy– n (%)		2 (1,3%)
Usunięcie wkłucia centralnego– n (%)		0 (0,0%)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych– n (%)		0 (0,0%)
Krwotok z zębodołu– n (%)		0 (0,0%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane – n (%)		17 (11,3%)
Całkowita liczba ciężkich działań niepożądanych		22

n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym. *z wyłączeniem działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie okresu okołoperacyjnego, procent obliczony w oparciu o liczbę pacjentów leczonych efmoroktokogiem alfa. ^10 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego, które wystąpiło na dzień przed rozpoczęciem przedłużonej fazy badania, ale zostały przedstawione w wynikach dotyczących badania ASPIRE, lecz nie ma to wpływu na ogólny profil bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa.

Dodatkowo u żadnego z pacjentów nie obserwowano występowania inhibitorów czynnika VIII [21].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A W WIEKU DO 7. ROKU ŻYCIA

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania technologii wnioskowanej - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), z wybranym komparatorem - rekombinowany

czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w analizowanym wskazaniu, w poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badań, w których oceniano efektywność kliniczną komparatora (oktokog alfa) i które zestawiono z wynikami badań dla technologii wnioskowanej (efmoroktokog alfa).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa) stosowanego w leczeniu dzieci do 7. roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A – badanie o akronimie ESPRIT opisane w 1 referencji pierwotnej [25]. W badaniu ESPRIT nie podano informacji czy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu stosowali wcześniej leczenie innymi czynnikami krzepnięcia VIII [25]. Ponadto odnaleziono 5 prospektywnych opisowych badań bez grupy kontrolnej (badanie Bray i wsp. 1994 [46]; Kreuz i wsp. 2005 [47]; Giangrande i wsp. 2002 [48]; Auerswald i wsp. 2012 [49]; Rothschild i wsp. 1998 [50]), które dotyczyły leczenia oktokogiem alfa pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia VIII. Pomimo średniej wiarygodności tych badań i braku grupy kontrolnej, zdecydowano o przedstawieniu ich wyników w zasadniczej części analizy, ponieważ dotyczyły one populacji pacjentów w pełni zgodnej z analizowanym wskazaniem – pacjenci pediatryczni w wieku <18 lat, z ciężką postacią hemofilii, nieleczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII. Przeprowadzenie agregacji wyników ww. badań było niemożliwe ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem schematu leczenia oraz stosowanych dawek oktokogu alfa (lub braku informacji z zakresu stosowanego schematu leczenia i dawkowania), jak również czasu trwania okresu leczenia i obserwacji.

W badaniu o akronimie ESPRIT uczestników losowo przydzielono do dwóch grup. Pacjenci z grupy I (N=21) byli leczeni profilaktycznie i przyjmowali rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w dawce 25 j.m./kg trzy razy w tygodniu, natomiast pacjenci z grupy II stosowali wyłącznie leczenie doraźne (w wypadku wystąpienia epizodu krwawienia) oktokogiem alfa w dawce wynoszącej ≥ 25 j.m./kg podawanej w miarę możliwości w ciągu 6 godzin od wystąpienia krwawienia, kolejne wstrzyknięcia leku powtarzano co 12–24 godziny aż do całkowitego zaniknięcia krwawienia (N=19). W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, podawano dodatkowe dawki oktokogu alfa w analogiczny sposób jak u pacjentów leczonych doraźnie. Stosowane dawki oktokogu alfa u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne mogły być dostosowywane w zależności od oceny lekarza prowadzącego badanie na podstawie obserwacji częstości występowania krwawień, rozmiaru fiolki (500 j.m./fiolkę), utrzymania aktywności czynnika VIII powyżej minimalnego poziomu wynoszącego 1%. Protokół badania dopuszczał zmianę leczenia (przypisanego pacjentom w wyniku randomizacji) na wczesnym etapie badania, w przypadku gdy lekarz uznał stosowane leczenie za niewystarczające w oparciu o jeden z następujących powodów: wysoka częstotliwość krwawień (\geq

3 krwawienia w miesiącu), rozwój stawu docelowego (definiowanego jako staw do którego występowały co najmniej 3 krwawienia w ciągu 6 miesięcy), krwotok zagrażający życiu, uszkodzenia kości lub chrząstek widoczne podczas obrazowania stawów. Zastosowane dawki oktokoгу alfa są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate® [187]. Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 82,5 miesiąca (zakres: 2–163 miesiące). Mediana okresu obserwacji w grupie pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne oktokoگiem alfa wynosiła 84,4 miesiąca (zakres: 2–96 miesięcy), w grupie leczonej doraźne 81,9 miesiąca (zakres: 13–163 miesięcy) [25]. W badaniu o akronimie ESPRIT [25] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej pacjentów w wieku od 1. do 7 lat (N=40).

W badaniu ESPRIT [25] głównym ocenianym punktem końcowym była ogólna częstość występowania klinicznie istotnych epizodów krwawienia (definiowanych jako krwawienia wymagające wdrożenia terapii zastępczej), a także występowanie i nasilenie uszkodzeń stawów (potwierdzanych podczas badania radiograficznego łokci, kolan oraz kostek – badanie radiograficzne przeprowadzono na początku badania, co każde 2,5 roku w trakcie trwania badania oraz na zakończenie okresu obserwacji). Kolejnym głównym punktem końcowym badania była radiograficzna ocena zmian w stawach najczęściej dotkniętych krwawieniami.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu ESPRIT [25] były:

- częstość występowania krwawień do stawów,
- obecność objawów klinicznych choroby w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego – ocenę ortopedyczną łokci, kolan i kostek przeprowadzono co roku zgodnie ze skalą Światowej Federacji Hemofilii – *World Federation of Hemophilia Orthopaedic Joint Score*, która obejmuje ocenę zakresu ruchu, występowanie atrofii mięśni, występowanie przewlekłego zapalenia błony maziowej lub jej deformacje; ocena przeprowadzana przez wykwalifikowaną osobę w każdym ośrodku (przeprowadzający badanie nie wiedział, jakie leczenie stosowane jest u pacjenta),
- przestrzeganie zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz właściwa realizacja leczenia oceniane były w trakcie całego okresu trwania badania biorąc pod uwagę liczbę krwawień niewłaściwie leczonych (opóźnione podanie leku lub brak przyjęcia leku), liczbę pominiętych wstrzyknień leku, skuteczność i zasadność zastosowania każdego wkłucia centralnego, ocenę zastosowanego leczenia przez pacjenta i jego rodzinę,
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL na końcu okresu obserwacji, kwestionariusz Haemo-QoL dostępny jest w formach dla dzieci w różnym wieku (wersja I – dzieci w wieku 4–7 lat, wersja II – dzieci w wieku 8–12 lat, wersja III – dzieci w wieku 13–16 lat) oraz w odpowiadającej wersji dla rodziców/opiekunów; poszczególne elementy kwestionariusza w wersji dla II i III grupy wiekowej są punktowane za pomocą 5-

punktowej skali Likerta, gdzie 1 oznacza nigdy, a 5 – zawsze), im wyższy wynik uzyskany podczas oceny za pomocą kwestionariusza Haemo-Qol tym gorsza jakość życia pacjenta,

- liczba zużytych jednostek oktokoгу alfa,
- konieczność zastosowania wkłucia centralnego oraz rozwój związanych z nim powikłań,
- aktywność czynnika krzepnięcia VIII (u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne oktokoگem alfa), oceniana co 6 miesięcy bezpośrednio przed wstrzyknięciem leku zgodnie z harmonogramem,
- profil bezpieczeństwa (w tym: występowanie działań niepożądanych, rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem FVIII).

W badaniu **Bray i wsp. 1994 [46]** uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią hemofilii (poziom czynnika krzepnięcia VIII $\leq 2\%$), nieleczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, których mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia oktokoгу alfa wynosiła 10 miesięcy (zakres: 2 dni–50 miesięcy). Pacjenci w trakcie badania otrzymywali leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub stosowali leczenie profilaktyczne oktokoگem alfa (produkt leczniczy Recombinate®). Każde wstrzyknięcie oktokoгу alfa było monitorowane pod kątem istotnych zmian w zakresie parametrów życiowych, działań niepożądanych oraz odpowiedzi na leczenie. Stosowane dawki oraz przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku były dostosowywane indywidualnie dla danego pacjenta przez lekarza zgodnie z ogólnie przyjętymi wytycznymi leczenia hemofilii A. W przypadku pacjentów, u których stwierdzano w trakcie badania obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, lekarz mógł kontynuować leczenie oktokoگem w tej samej dawce, zwiększyć stosowaną dawkę (pacjenci z niskim poziomem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII) lub inicjować indukcję tolerancji immunologicznej. Autorzy badania nie podali dokładnego schematu stosowanego leczenia, a także brak jest informacji ilu pacjentów stosowało leczenie profilaktyczne a ilu doraźne oktokoگem alfa. Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana dni ekspozycji wynosiła 11. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy po rozpoczęciu badania otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokoгу alfa (N=71) [46].

Ocenianymi w badaniu Bray i wsp. 1994 [46] punktami końcowymi były:

- poziom czynnika krzepnięcia VIII w osoczu mierzony na podstawie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (próbki krwi do badań pobierano 30 minut przed i 24 godziny po wstrzyknięciu leku),
- poziom odzysku (próbki krwi pobrano 30 minut i 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu leku, a następnie odzysk był oceniany przynajmniej raz w ciągu 6 miesięcy u pacjentów, u których nie obserwowano krwawień lub przy każdym wstrzyknięciu leku w przypadku wystąpienia nowego krwawienia u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy; u każdego pacjenta, u którego stwierdzono wskaźnik odzysku $< 0,66$ po 30 minutach od wstrzyknięcia leku przeprowadzano powtórny test),

- występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII mierzone za pomocą zmodyfikowanego testu Bethesda (próbki krwi pobierano przed rozpoczęciem badania, a następnie raz na 3 miesiące od pierwszego wstrzyknięcia leku; u każdego pacjenta, u którego stwierdzono występowanie inhibitorów przeprowadzano powtórny test – próbki krwi pobierano 30 minut przed oraz 4 i 24 godziny po wstrzyknięciu oktokoгу alfa (50 j.m./kg).

W badaniu **Kreuz i wsp. 2005 [47]** wzięli udział pacjenci w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 2\%$) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤ 4 dni ekspozycji) czynnikami krzepnięcia VIII. Pacjenci otrzymywali oktokoгу alfa (ang. *Full-length, sucrose-formulated, recombinant FVIII*; rFVIII-FS; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w formułacji sacharozowej; produkt leczniczy Kogenate® FS, Kogenate® Bayer) w postaci wstrzyknięć dożylnych w dawkach dostosowanych w zależności od tolerancji danego pacjenta. Stosowane dawki i przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami zarówno w leczeniu profilaktycznym, w leczeniu doraźnym w przypadku wystąpienia krwawienia, jak i podczas zabiegów chirurgicznych, zostały opracowane przez lekarzy zgodnie z stosowaną praktyką kliniczną. Wszyscy pacjenci na początku badania stosowali leczenie doraźne krwawień oraz leczenie w razie potrzeby przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Następnie, w zależności od potrzeby, schemat leczenia mógł zostać zmieniony na regularne leczenie profilaktyczne lub zapobiegawcze leczenie profilaktyczne w oparciu o indywidualną historię choroby pacjenta. W badaniu Kreuz i wsp. 2005 regularne leczenie profilaktyczne opierało się na długoterminowym, systematycznym stosowaniu oktokoгу alfa w dawkach pozwalających na utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia VIII we krwi na poziomie $> 1\%$, leczenie rozpoczynano w młodym wieku i kontynuowano co najmniej do okresu dojrzewania. Natomiast zapobiegawcze leczenie profilaktyczne opierało się na krótkoterminowym stosowaniu oktokoгу alfa w celu zapobiegania przewidywanemu epizodowi krwawienia. U pacjentów stosowano leczenie indukujące tolerancję immunologiczną, jeśli spełniali co najmniej jeden z warunków: brak reakcji klinicznej na leczenie oktokoگiem alfa, poziom inhibitorów czynnika VIII > 10 jednostek Bethesda, 10-minutowy odzysk czynnika krzepnięcia VIII na poziomie $< 0,5\%/j.m./kg$. Zgodnie z protokołem, u pacjentów stosujących leczenie indukujące tolerancję immunologiczną stosowana dawka oktokoгу alfa w przypadku pacjentów z Europy i Izraela wynosiła 100 j.m./kg co 12 godzin lub 200 j.m./kg/dzień, a w przypadku pacjentów z Ameryki Północnej 100 j.m./kg/dzień i była stosowana do momentu aż miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII nie spadnie poniżej 1,0 jednostki Bethesda lub do chwili przerwania leczenia (stosowana dawka oktokoгу alfa była zwiększana do 200 j.m./kg/dzień u pacjentów z podwyższonym mianem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII przez kolejne 4 miesiące terapii indukującej tolerancję immunologiczną). Okres leczenia i obserwacji w badaniu Kreuz i wsp. 2005 wynosił ≥ 2 lata (celem było osiągnięcie co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów $N=61$ (37 pacjentów wcześniej

nieleczonych i 24 pacjentów minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokoгу alfa [47].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47] była liczba wstrzyknięć oktokoгу alfa konieczna do osiągnięcia hemostazy w przypadku każdego nowego krwawienia.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47] były:

- odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza (pacjenci leczeni w szpitalu) lub rodzica (pacjenci leczeni w domu),
- skuteczność hemostatyczna oceniana podczas każdego zabiegu chirurgicznego wykonanego w trakcie trwania badania, poprzez pomiar ilości utraconej krwi i częstość występowania powikłań; ocena przeprowadzona przez lekarza/hematologa,
- odzysk czynnika krzepnięcia VIII,
- profil bezpieczeństwa: działania niepożądane, działania niepożądane związane z wstrzyknięciem oktokoгу alfa, występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, działania niepożądane oceniane przez lekarza jako co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, serokonwersja wirusowa [47].

W badaniu **Giangrande i wsp. 2002 [48]** wzięli udział pacjenci w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 2\%$) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤ 4 dni ekspozycji; brak inhibitorów w okresie 2–3 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu stosowanego wcześniej FVIII) czynnikami krzepnięcia VIII, stosujący terapię profilaktyczną oktokoگiem alfa (ang. *Full-length, sucrose-formulated, recombinant FVIII*; rFVIII-FS; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w formułacji sacharozowej; produkt leczniczy Kogenate[®] FS, Kogenate[®] Bayer) w warunkach nieambulatoryjnych (w domu) lub leczenie związane z zabiegiem chirurgicznym. Okres leczenia i obserwacji w badaniu Giangrande i wsp. 2002 [48] wynosił co najmniej 2 lata oraz co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek. W publikacji referencyjnej [48] nie podano informacji dotyczących dawkowania oraz stosowanego schematu leczenia. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu (N=31) [48].

Ocenianymi w badaniu Giangrande i wsp. 2002 [48] punktami końcowymi były:

- odpowiedź na leczenie,
- skuteczność hemostatyczna oceniana podczas każdego zabiegu chirurgicznego,
- odzysk czynnika krzepnięcia VIII,
- profil bezpieczeństwa: działania niepożądane, występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (oceniane za pomocą metody Bethesda w modyfikacji Nijmegen), serokonwersja wirusowa [48].

W badaniu **Auerswald i wsp. 2012 [49]** wzięli udział pacjenci w wieku <6 lat z ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu <1%) lub umiarkowanie ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu 1–2%) postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (pacjenci, u których przed rozpoczęciem badania zastosowano 1–4 wstrzyknięć rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII, otrzymywanego bez użycia ludzkich albumin). Pacjentom biorącym udział w badaniu podawano rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII, otrzymywany bez użycia ludzkich albumin (ang. *Antihemophilic Factor (recombinant), Plasma/albumin-Free Method*; rAHF-PFM; produkt leczniczy Advate®). Pacjenci w trakcie badania otrzymywali leczenie doraźne oktokogiem alfa (47 pacjentów na początku badania), standardowe leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa w dawce 25–50 j.m./kg, 3–4 razy w tygodniu (3 pacjentów na początku badania) lub zmodyfikowane leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa (5 pacjentów na początku badania) – dawkowanie oraz przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami dostosowywane przez lekarza. Dodatkowo w razie konieczności oktokog alfa stosowano również w ramach leczenia okołoperacyjnego. Stosowany schemat leczenia był dobierany przez lekarza i mógł być zmieniany w każdym momencie badania. Pacjenci, u których stwierdzono występowanie wysokiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (>5 jednostek Bethesda/ml) lub niskie miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII i brak efektywności leczenia doraźnego lub profilaktycznego oktokogiem alfa rozpoczęli leczenie indukujące tolerancję immunologiczną (dawkowanie i przerwy pomiędzy wstrzyknięciami leku dostosowywane przez lekarza). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa (N=55), natomiast wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa z powodu epizodu krwawienia i ukończyli badanie (N=44) [49].

Ocenianymi w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49] punktami końcowymi były:

- liczba wstrzyknięć oktokogu alfa konieczna do osiągnięcia hemostazy dla wszystkich epizodów krwawienia,
- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*),
- ogólna skuteczność hemostatyczna dla wszystkich epizodów krwawienia, oceniana przez lekarza lub pacjenta za pomocą 4-punktowej skali (znakomita – całkowita ulga w bólu oraz ustanie krwawienia w ciągu około 8 godzin od wstrzyknięcia leku, brak konieczności stosowania dodatkowych wstrzyknięć leku; dobra – definitywna ulga w bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin od wstrzyknięcia leku, ewentualnie wymagane więcej niż jedno wstrzyknięcie leku w celu opanowania krwawienia; dostateczna – niewielka ulga w bólu i nieznaczna poprawa objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin od wstrzyknięcia leku, konieczne dodatkowe wstrzyknięcia leku w celu opanowania krwawienia; brak skuteczności – brak poprawy lub pogorszenie objawów),

- przyrostowy odzysk czynnika krzepnięcia VIII oceniany podczas każdej wizyty,
- skuteczność hemostatyczna oktokoгу alfa – śródoperacyjna (znakomita – utrata krwi podczas operacji podobna lub mniejsza niż przewidywana; dobra – utrata krwi podczas operacji wyższa niż przewidywana, ale równa lub mniejsza niż maksymalna spodziewana utrata krwi w danym zabiegu; dostateczna – utrata krwi większa niż maksymalna spodziewana utrata krwi w danym zabiegu, ale hemostaza została osiągnięta; brak skuteczności – nie osiągnięto hemostazy, konieczność zastosowania innego czynnika krzepnięcia krwi) i pooperacyjna (znakomita – osiągnięta hemostaza podczas stosowania oktokoгу alfa była jednoznacznie tak samo dobra lub lepsza niż osiągnięta przy zastosowaniu innych czynników krzepnięcia krwi VIII dla danego zabiegu chirurgicznego; dobra – osiągnięta hemostaza podczas stosowania oktokoгу alfa była prawdopodobnie tak samo dobra jak osiągnięta przy zastosowaniu innych czynników krzepnięcia krwi VIII dla danego zabiegu chirurgicznego, jakkolwiek negatywny wpływ na hemostazę osiągniętą podczas leczenia oktokoگiem alfa w najgorszym przypadku był minimalny; dostateczna - osiągnięta hemostaza podczas stosowania oktokoгу alfa była wyraźnie słabsza niż osiągnięta przy zastosowaniu innych czynników krzepnięcia krwi VIII dla danego zabiegu chirurgicznego, ale nie wymagało to zmiany leczenia; brak skuteczności – wystąpienie krwawienia, które wymagało zmiany stosowanego schematu leczenia) oceniana przez operującego lekarza,
- odsetek rzeczywistej utraty krwi podczas zabiegu chirurgicznego w odniesieniu do przewidywanej utraty krwi,
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII) [49].

W badaniu **Rothschild i wsp. 1998 [50]** wzięli udział pacjenci w wieku 0–43 miesięcy z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika krzepnięcia VIII < 1%), wcześniej nieleczeni czynnikami krzepnięcia VIII. Wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów (N=50), którzy otrzymywali substytucyjną terapię oktokoگiem alfa od urodzenia (w publikacji referencyjnej nie podano zastosowanego dawkowania ani schematu leczenia). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 32 miesiące (zakres: 9–74 miesiące) od pierwszego wstrzyknięcia oktokoгу alfa. W badaniu Rothschild i wsp. 1998 [50] ocenianym punktem końcowym było powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (oceniane za pomocą metody Bethesda) [50].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH DO 7. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

Badanie ESPRIT [25]

Tabela 40. Skuteczność oktokogu alfa pod względem częstości występowania krwawień i krwawień do stawów; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=21	Grupa II N=19	Wartość p [^]
Całkowita liczba krwawień przypadająca na jednego pacjenta	Średnia	[25]	37,90	82,40	<0,01
	Mediana [zakres]		25,00 [0; 233]	76,00 [0; 305]	-
	Średnia liczba krwawień przypadająca na jednego pacjenta/miesiąc		0,52	1,08	-
	Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – mediana		4,00	12,00	-
Liczba krwawień do stawów przypadająca na jednego pacjenta	Średnia		14,70	40,00	<0,01
	Mediana [zakres]		7,00 [0; 68]	36,00 [0; 117]	-
	Średnia liczba krwawień przypadająca na jednego pacjenta/miesiąc		0,20	0,53	-
	Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – mediana		1,00	5,50	-

Grupa I: leczenie profilaktyczne. Grupa II: leczenie doraźne. ABR – roczny wskaźnik krwawień; [^]Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami, wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że terapia profilaktyczna z zastosowaniem oktokogu alfa wiąże się z **istotnym statystycznie (p<0,01) zmniejszeniem:**

- całkowitej liczby epizodów krwawień,
- liczby krwawień do stawów,

w porównaniu ze stosowaniem oktokogu alfa w ramach leczenia doraźnego [25].

Tabela 41. Skuteczność oktokogu alfa pod względem radiograficznej oceny uszkodzeń stawów; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=21 n (%)	Grupa II N=19 n (%)	Wartość p [^]
Radiograficzna ocena uszkodzeń stawów	Pacjenci z uszkodzeniami stawów	[25]	6 (29%)	14 (74%)	<0,05
	Pacjenci bez uszkodzeń stawów		15 (71%)	5 (26%)	-

Grupa I: leczenie profilaktyczne. Grupa II: leczenie doraźne. [^]Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami, wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że u pacjentów poddanych leczeniu profilaktycznemu (grupa I) z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII uszkodzenia stawów występowały **istotnie statystycznie (p<0,05)** rzadziej, niż u pacjentów poddanych leczeniu doraźnemu [25].

Tabela 42. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem liczby zużytych jednostek leku; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=21	Grupa II N=19	Wartość p [^]
Stężenie oktokoгу alfa na jedno wstrzyknięcie (j.m./kg/wstrzyknięcie)	Średnia	[25]	31,7	31,7	>0,05
	Mediana [zakres]		26,9 [14;157]	26,3 [7; 208]	-
Całkowita liczba zużytych jednostek oktokoгу alfa	Profilaktyka		12 239 873	3 961 478	<0,01
	Krwawienia do stawów		304 732	701 775	<0,01
	Ogółem		13 477 251	5 749 085	<0,01

Grupa I: leczenie profilaktyczne. Grupa II: leczenie doraźne. [^]Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami, wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stężenie czynnika krzepnięcia krwi podawanego podczas jednego wstrzyknięcia nie różniło się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) pomiędzy grupą I i grupą II pacjentów biorących udział w badaniu [25].

Tabela 43. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem oceny jakości życia dotyczącej domeny „Rodzina” w skali Haemo-QoL; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=21	Grupa II N=19
Częstość odpowiedzi „często/zawsze” na pytania z domeny „Rodzina” w skali Haemo-QoL	Rodzice ograniczają swój czas w pracy	[25]	0%	20%
	Rodzice zabraniają mi wielu rzeczy		0%	33%
	Rodzice karcą mnie, gdy się skaleczę		0%	33%
	Ojciec nadmiernie mnie chroni		20%	80%
	Matka nadmiernie mnie chroni		11%	80%

Grupa I: leczenie profilaktyczne. Grupa II: leczenie doraźne.

Przeprowadzona analiza wykazała, że jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów leczonych profilaktycznie oktokoگiem alfa (grupa I) jest wyższa niż u pacjentów leczonych doraźnie (grupa II). Dzieci nie stosujące leczenia profilaktycznego częściej doświadczały nadopiekuńczości rodziców oraz ograniczeń wynikających z obaw przed skaleczeniami [25].

Badanie Bray i wsp. 1994 [46]

Tabela 44. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem liczby dni ekspozycji; populacja dzieci (mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia leku wynosiła 10 miesięcy) z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Bray i wsp. 1994 [46].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I [^] N=17	Grupa II N=54
Liczba dni ekspozycji na oktokoگ alfa; n(%)	≤10	[46]	13 (76,5)	29 (53,7%)
	11–25		3 (17,6)	12 (22,2)
	26–50		1 (5,9)	10 (18,5)
	51–100		0 (0,0)	2 (3,7)

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I [^] N=17	Grupa II N=54
	>100		0 (0,0)	1 (1,9)

Grupa I: pacjenci, u których stwierdzono pojawienie się inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII w trakcie trwania badania. Grupa II: pacjenci, u których nie stwierdzono powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII w trakcie trwania badania.[^]liczba pacjentów w czasie wstępnego wykrywania inhibitorów.

Łącznie 75 pacjentów otrzymało 1 785 wstrzyknięć oktokogu alfa w leczeniu 810 epizodów krwawienia. Dla 71 pacjentów, dla których możliwa była ocena skuteczności klinicznej leku mediana dni ekspozycji wynosiła 11 dni. W przypadku 92% wszystkich epizodów krwawienia wystarczyło jedno lub dwa wstrzyknięcia oktokogu alfa do uzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie.

U siedmiu pacjentów przeprowadzono 10 inwazyjnych procedur medycznych, podczas których stosowano oktokog alfa. W przypadku 9 z tych procedur skuteczność hemostatyczną oktokogu alfa oceniono jako doskonałą. U jednego pacjenta obserwowano nadmierne krwawienie po zabiegu operacyjnym pomimo stosowania oktokogu alfa zarówno przed jak i po zabiegu, jednakże stwierdzono u niego występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII w 16 dniu po operacji. Pacjent następnie przeszedł usunięcie centralnego cewnika żylnego w trakcie którego stosowano oktokog alfa i nadmierne krwawienie już nie wystąpiło [46].

Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]

Na końcu badania z 61 pacjentów leczonych oktokogiem alfa, 14 (22,95%) osób stosowało leczenie doraźne, 43 (70,49%) osoby leczenie profilaktyczne (regularne lub zapobiegawcze), a w przypadku 4 (6,56%) osób konieczne było rozpoczęcie leczenia indukującego tolerancję immunologiczną.

Tabela 45. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby dni ekspozycji na oktokog alfa, liczby wstrzyknięć oktokogu alfa oraz ogólnego dawkowania leku; populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47].

Punkt końcowy		Ref.	Pacjenci z Europy N=31	Pacjenci z Ameryki Północnej N=30	Razem N=61
Czas udziału w badaniu; [dni]	Całkowity czas	[47]	25 268	22 556	47 824
	Średnia± SD; Mediana [zakres]		815 ± 203 882 [123–1 123]	778 ± 309 892 [8–1 120]	797 ± 258 887 [8–1 1213]
Liczba dni ekspozycji	Całkowita liczba dni		4 531	4 610	9 141
	Średnia± SD; Mediana [zakres]		146 ± 116 115 [5–405]	154 ± 142 92 [4–478]	150 ± 128 114 [4–478]
Liczba wstrzyknięć oktokogu alfa	Całkowita liczba wstrzyknięć		4 696	4 699	9 395
	Średnia± SD; Mediana [zakres]		151 ± 118 129 [5–418]	157 ± 145 96 [4–482]	155 ± 131 118 [4–482]

Punkt końcowy		Ref.	Pacjenci z Europy N=31	Pacjenci z Ameryki Północnej N=30	Razem N=61
Ogólna ilość leku podana w trakcie wszystkich wstrzyknień [j.m.]	Całkowita ilość leku		3 454 290	4 078 680	7 532 970
	Średnia ± SD; Mediana [zakres]		111 429 ± 90 335 89 526 [2 578–359 454]	135 956 ± 216 334 57 987 [1 735–1 073 901]	123 491 ± 163 870 70 946 [1 735–1 073 901]
Zastosowana dawka oktokogu alfa na jedną ifuzję [j.m./kg]			44,6 ± 12,0 40,7 [28,2–77,0]	52,9 ± 30,7 45,1 [31,5–166,9]	48,7 ± 23,3 44,2 [28,2–166,9]

Wśród pacjentów z Europy, średnia dawka oktokogu alfa wynosiła 56,7 j.m./kg w przypadku doraźnego leczenia krwawień, 51,4 j.m./kg w przypadku regularnego leczenia profilaktycznego oraz 47,5 j.m./kg w przypadku profilaktyki zapobiegawczej [47].

Najwyższa zastosowana dawka oktokogu alfa (166,9 j.m./kg) była podana pacjentowi, u którego stwierdzono powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII i wprowadzono u niego leczenie indukujące tolerancję immunologiczną [47].

Ze wszystkich wstrzyknień oktokogu alfa (9 395) przyczyną podania leku było: stosowanie regularnej profilaktyki krwawień (65,7% – pacjenci z Europy i 55,4% – pacjenci z Ameryki Północnej), terapia indukująca tolerancję immunologiczną (3,3% – pacjenci z Europy i 25,3% – pacjenci z Ameryki Północnej), wstępne wstrzyknięcie w przypadku pourazowego krwawienia (11,9% – pacjenci z Europy i 7,3% – pacjenci z Ameryki Północnej), kontynuacja leczenia krwawienia pourazowego (11,8% – pacjenci z Europy i 8,3% – pacjenci z Ameryki Północnej), wstępne wstrzyknięcie w przypadku krwawienia samoistnego (2,3% – pacjenci z Europy i 3,5% – pacjenci z Ameryki Północnej), profilaktyka zapobiegawcza (3,3% – pacjenci z Europy), wstrzyknięcie leku na potrzeby badania odzysku czynnika krzepnięcia VIII (1,7% – pacjenci z Europy i 0,3% – pacjenci z Ameryki Północnej), wstrzyknięcie leku przed zabiegiem operacyjnym (0,1% – pacjenci z Europy i 0,3% – pacjenci z Ameryki Północnej) [47].

Tabela 46. Skuteczność oktokogu alfa pod względem odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa; populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47].

Punkt końcowy		Ref.	Pacjenci z Europy [^] N=31	Pacjenci z Ameryki Północnej N=30	Razem N=61
Liczba wszystkich epizodów krwawienia			674	504	1 178
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia; n*(%)	Znakomita	[47]	270* (40%)	418* (83%)	683* (58%)
	Dobra/odpowiednia		323* (48%)	71* (14%)	389* (33%)
	Umiarkowana/częściowa		54* (8%)	20* (4%)	71* (6%)
	Brak		1* (0,1%)	2* (0,4%)	3* (0,3%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w przypadku 32 epizodów krwawienia ocena odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie leku była niedostępna lub nie została przeprowadzona.

Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa oceniono jako znakomitą lub dobrą/odpowiednią w 90,9% wszystkich epizodów krwawienia, oraz w przypadku 89,4% krwawień spontanicznych i 92,1% krwawień pourazowych [47].

Ogólnie wśród pacjentów biorących udział w ocenie skuteczności klinicznej oktokogu alfa średnia liczba krwawień na rok wynosiła 7,9 w przypadku pacjentów z Ameryki Północnej oraz 9,0 w przypadku pacjentów z Europy [47].

Ze wszystkich 1 178 epizodów krwawienia, 491 (41,7%) krwawień charakteryzowało się łagodnym nasileniem, 557 (47,3%) umiarkowanym, a 91 (7,7%) ciężkim. W przypadku 39 epizodów krwawienia (3,3%) nie przeprowadzono oceny nasilenia krwawienia [47].

Hemostaza została osiągnięta już po jednym (74,0%) lub dwóch (15,2%) wstrzyknięciach oktokogu alfa w 89,2% wszystkich epizodów krwawienia i 68,1% krwawień o ciężkim nasileniu. Tylko 10,8% wszystkich epizodów krwawienia wymagało więcej niż jednego dodatkowego wstrzyknięcia (oprócz pierwszego wstrzyknięcia wstępnego) [47].

Ogólnie przeprowadzono 27 zabiegów chirurgicznych u 15 pacjentów z Ameryki Północnej i 7 pacjentów z Europy (najczęściej było to założenie cewnika). Dawka oktokogu alfa podawana w związku z koniecznością przeprowadzenia zabiegu wynosiła od 75 do 1 682 j.m./kg w ciągu 1–12 dni ekspozycji. Obserwowana podczas zabiegu utrata krwi była minimalna we wszystkich przypadkach i nie wymagała zastosowania transfuzji krwi lub podania preparatów krwiopochodnych [47].

Średni przyrostowy odzysk czynnika krzepnięcia VIII wynosił $2,04 \pm 1,0$ %/kg/j.m. (analiza przeprowadzona u 111 pacjentów, w okresie > 48 godzin po wstrzyknięciu oktokogu alfa przed pierwszymi objawami powstania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII). Nie stwierdzono różnic pomiędzy średnim przyrostowym odzyskiem czynnika krzepnięcia VIII obserwowanym w grupie pacjentów z Europy a raportowanym w grupie pacjentów z Ameryki Północnej ($2,21 \pm 1,08$ %/kg/j.m. – pacjenci z Europy, n=67; $1,79 \pm 0,80$ %/kg/j.m. – pacjenci z Ameryki Północnej, n=44) [47].

Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]

Z 31 pacjentów biorących udział w badaniu, 15 pacjentów otrzymywało leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa. Całkowita liczba wstrzyknięć w trakcie trwania badania wynosiła 2 729, natomiast średnia liczba wstrzyknięć przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 88 (zakres: 6–274

wstrzyknięć/pacjenta). W trakcie okresu leczenia, którego mediana wyniosła 85 dni ekspozycji, średnie zużycie leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiło około 61 000 j.m., natomiast całkowite zużycie leku było równie 1 894 601 j.m.

10-minutowy odzysk leku w przypadku pacjentów, u których nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosił $2,19 \pm 1,09$ (N=65) [48].

Poza leczeniem profilaktycznym oktokoгу alfa stosowano w leczeniu doraźnym dla opanowania 395 epizodów krwawienia, które miały miejsce w trakcie trwania badania. Jedno lub dwa wstrzyknięcia oktokoгу alfa były wystarczające do opanowania 348 (88%) epizodów krwawienia. W 88% przypadków osobnicza odpowiedź na leczenie została określona jako znakomita lub dobra [48].

U siedmiu pacjentów przeprowadzono zabieg operacyjny (w pięciu przypadkach było to założenie portu naczyniowego, jeden przypadek operacji przepukliny i jeden przypadek tonsillektomii), w trakcie których stosowano standardowy schemat leczenia. We wszystkich przypadkach utrata krwi w trakcie zabiegu była minimalna, nie obserwowano wystąpienia żadnych komplikacji, a odpowiedź hemostatyczna została przez lekarza oceniona jako znakomita [48].

Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]

W trakcie trwania badania 55 pacjentów łącznie otrzymało 3 877 140 j.m. oktokoгу alfa. Mediana dawki oktokoгу alfa wynosiła 49,2 j.m./kg/pacjenta (zakres: 22,6–112,5 j.m./kg/pacjenta), a mediana czasu ekspozycji wynosiła 76 dni ekspozycji (zakres: 1–414). Z wyłączeniem 11 pacjentów stosujących leczenie indukujące tolerancję immunologiczną, którzy otrzymali łącznie 1 403 473 j.m. oktokoгу alfa, mediana dawki oktokoгу alfa wynosiła 45,7 j.m./kg/pacjenta (zakres: 22,6–110,1 j.m./kg/pacjenta), a mediana czasu ekspozycji wynosiła 75 dni ekspozycji (zakres: 1–87) [49]. Przez cały okres badania, mediana czasu udziału pacjentów w badaniu wynosiła 498 dni (zakres: 82–1360 dni) – z włączeniem terapii indukującej tolerancję immunologiczną.

U 50 pacjentów wystąpiło łącznie 633 epizodów krwawienia, z czego 517 krwawień u 44 pacjentów było leczonych wstrzyknięciami oktokoгу alfa. Z 517 krwawień leczonych oktokoگiem alfa, dla 466 epizodów krwawienia przeprowadzono ocenę skuteczności (w przypadku 51 krwawień skuteczność jest nieznana) [49].

Tabela 47. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].

Punkt końcowy		Ref.	Liczba pacjentów N=44 n	Liczba epizodów krwawienia N=466 n (%)
Skuteczność hemostatyczna	Znakomita	[49]	42	258 (55,4%)
	Dobra		36	177 (38,0%)
	Dostateczna		11	30 (6,4%)
	Brak		1*	1 (0,2%)

U pacjenta przeprowadzono trzy oceny skuteczności dla trzech wstrzyknięć leku, skuteczność pierwszego i drugiego wstrzyknięcia leku została oceniona jako brak skuteczności, natomiast skuteczność trzeciego wstrzyknięcia została określona jako dobra.

Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa w 93,4% epizodów krwawienia została oceniona jako znakomita lub dobra [49].

Tabela 48. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby wstrzyknięć oktokogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].

Punkt końcowy		Ref.	Liczba pacjentów N=44 n	Liczba epizodów krwawienia N=517 n (%)
Liczba wstrzyknięć oktokogu alfa	1	[49]	42	356 (68,9%)
	2		34	107 (20,7%)
	3		23	35 (6,8%)
	≥4		14	19 (3,7%)

Z 517 epizodów krwawienia 89,6% krwawień zostało opanowanych za pomocą jednego lub dwóch wstrzyknięć oktokogu alfa. 54 epizody krwawienia wymagały trzech lub więcej wstrzyknięć oktokogu alfa, z czego skuteczność hemostatyczną oceniono jako znakomitą w przypadku 22 epizodów krwawienia i jako dobrą również w przypadku 22 epizodów krwawień. Z 96 krwawień do stawów 42 (44%) krwawienia wymagały tylko jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa, podczas gdy z pozostałych 421 epizodów krwawienia 314 (75%) krwawień zostało opanowanych po jednym wstrzyknięciu oktokogu alfa [49].

Tabela 49. Skuteczność oktokogu alfa pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w zależności od wieku pacjenta w chwili zakwalifikowania do udziału w badaniu; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci w wieku <6 miesięcy N=21	Pacjenci w wieku 6–12 miesięcy N=26	Pacjenci w wieku ≥ 13 miesięcy N=8
Roczny wskaźnik krwawień; mediana [zakres]	[49]	4,22 [0,00–17,90]	5,90 [0,00–33,71]	10,16 [2,40–15,98]

Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) dla wszystkich 55 pacjentów wynosiła 4,83 (zakres: 0,00–33,71).

Tabela 50. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa podczas zabiegów operacyjnych; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].

Punkt końcowy		Ref.	Skuteczność śródoperacyjna [^] N=22 n (%)	Skuteczność pooperacyjna ^{^^} N=25 n (%)
Skuteczność hemostatyczna	Znakomita	[49]	18 (81,1%)	23 (92,0%)
	Dobra		4 (18,2%)	2 (8,0%)

N-liczba zabiegów operacyjnych. Przeprowadzono 27 zabiegów operacyjnych u 27 pacjentów. [^]Skuteczność śródoperacyjna oktokogu alfa została oceniona u 22 pacjentów, ponieważ 2 pacjentów nie otrzymywało oktokogu alfa w trakcie operacji, a u 3 pacjentów chirurg nie przeprowadził oceny skuteczności hemostatycznej. ^{^^}Skuteczność pooperacyjna nie została oceniona w przypadku dwóch pacjentów.

W trakcie badania u 27 pacjentów przeprowadzono zabiegi operacyjne, u żadnego z tych pacjentów nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII. W trakcie wszystkich przeprowadzonych zabiegów operacyjnych rzeczywista utrata krwi wyrażona jako procent przewidywanej maksymalnej utraty krwi była równa lub mniejsza niż 100% (mediana: 20%; zakres: 0,01–100%) [49].

Badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]

W badaniu Rothschild i wsp. 1998 [50] analizowano jedynie powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII podczas stosowania oktokogu alfa (wyniki te przedstawiono w rozdziale 5.3.2.).

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH W WIEKU DO 7. ROKU ŻYCIA Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

Badanie ESPRIT [25]

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa – działania niepożądane; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=20 n (%)	Grupa II N=19 n (%)
Konieczność założenia stałego cewnika	[25]	10 (50,0%)	0 (0,0%)
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem		3 (14,3%)	2 (10,5%)

Grupa I: leczenie profilaktyczne. Grupa II: leczenie doraźne.

Spośród 10 pacjentów, którzy wymagali założenia stałego cewnika podczas terapii oktokogiem alfa, u 6 rozwinęła się infekcja w okresie 1–60 miesięcy (mediana 6 miesięcy) od cewnikowania. U dwóch spośród tych pacjentów cewnik został usunięty, co wymagało 2-dniowej hospitalizacji [25].

U trzech pacjentów z grupy I, po 2–4 miesiącach od rozpoczęcia badania (po 24–48 dniach ekspozycji) nastąpił rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, natomiast dwóch u pacjentów z grupy II rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem nastąpił po 13 i 24 miesiącach terapii (w 20. oraz 24. dniu ekspozycji) [25].

Ponadto, u żadnego z uczestników badania o akronimie ESPRIT [25] nie odnotowano wystąpienia epizodów krwawienia zagrażających życiu lub wymagających hospitalizacji.

Badanie Bray i wsp. 1994 [46]

Na 1 785 wszystkich wstrzyknień oktokogu alfa, tylko z dwoma wstrzyknięciami (0,1%) związane było wystąpienie niepowtarzających się rumieniowych wysypek. W przypadku jednego z tych wstrzyknień za przyczynę wystąpienia wysypki uznano wirus, w drugim przypadku wysypka zniknęła już w ciągu 6 godzin od wstrzyknięcia [46].

Ogólnie powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 17 pacjentów (23,9%) – 11 pacjentów rasy białej, 5 pacjentów rasy czarnej oraz jednego pacjenta z Hiszpanii. Spośród 6 pacjentów, u których krewnych występowały inhibitory czynnika krzepnięcia VIII, u dwóch obserwowano powstawanie inhibitorów w trakcie trwania badania. Mediana dni ekspozycji na oktokog alfa u pacjentów, u których raportowano powstawanie inhibitorów czynnika VIII wynosiła 9 dni (zakres: 3–45 dni). W przypadku 13 pacjentów (76%) powstawanie inhibitorów stwierdzono w ciągu pierwszych 10 dni ekspozycji na lek. Przeprowadzona przez autorów badania analiza wykazała, że prawdopodobieństwo, że inhibitory czynnika krzepnięcia VIII nie powstaną w ciągu 8, 10 i 25 dni ekspozycji na oktokog alfa wynosiło odpowiednio: 88,4%, 73,5% i 61,6% [46].

U pięciu pacjentów szczytowe miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiło ponad 10 jednostek Bethesda, z czego u dwóch miano wyniosło ponad 30 jednostek Bethesda. U pozostałych 12 pacjentów szczytowe miano inhibitorów było niższe i mieściło się w zakresie od 0,5 do 10 jednostek Bethesda. U tych pacjentów po stwierdzeniu obecności inhibitorów stosowano leczenie oktokogiem alfa wyłącznie w celu zatrzymania lub zapobiegnięcia krwawieniom. W większości tych przypadków odpowiedź na leczenie była dobra lub znakomita przy stosowaniu oktokogu alfa w standardowych lub zwiększonych dawkach [46].

U pięciu pacjentów (29,4%) w ciągu 2–16 miesięcy od ostatniego pozytywnego wyniku testu na obecność inhibitorów stwierdzono ich zniknięcie [46].

Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]

Łącznie 57 z 61 pacjentów doświadczyło występowania 750 działań niepożądanych w trakcie trwania badania, ale jedynie 13 działań niepożądanych (1,7%), które wystąpiły u 10 pacjentów zostało ocenionych jako przynajmniej możliwe związane z zastosowanym leczeniem. Obejmowały one: powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (9 pacjentów), zaparcia (1 pacjent), choroby górnych dróg oddechowych wywołane wirusem (1 pacjent), krwawienie z lewego przedramienia podczas nakłucia żyły (1 pacjent). Ogólna częstość występowania działań niepożądanych określonych jako przynajmniej możliwe związane z stosowaniem oktokogu alfa wynosiła 0,14% (co oznacza, że na 723 wstrzyknięcia leku obserwowano występowanie tylko 1 działania niepożądanego określanego jako przynajmniej możliwe związane z stosowaniem oktokogu alfa). Jako ciężkie działania niepożądane oceniano 6 przypadków powstawania inhibitora oraz jedno krwawienie z przedramienia [47].

U 15% pacjentów (9/60) miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiło $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w trakcie trwania badania. Pacjenci z wysokim mianem inhibitorów (≥ 110 jednostek Bethesda, $n=4$) pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa otrzymali w wieku < 6 miesięcy, podczas gdy pacjenci z niższym mianem inhibitorów (≤ 23 jednostek Bethesda, $n=5$) pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa otrzymali w wieku około 1. roku lub później. W przypadku dwóch pacjentów z niskim mianem inhibitorów, powstawanie inhibitorów okazało się mieć przejściowy charakter (brak pozytywnego wyniku testów na obecność inhibitorów w ciągu następujących dwóch lat), pomimo kontynuacji leczenia doraźnego oktokogiem alfa. Jeden pacjent został poddany zabiegowi chirurgicznemu i również nie obserwowano u niego ponownego powstawania inhibitorów. U wszystkich pacjentów, u których obserwowano powstawanie inhibitorów, ich obecność stwierdzono w ciągu 18 dni ekspozycji (mediana 9 dni ekspozycji, zakres: 3–18 dni ekspozycji) [47].

Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]

W trakcie badania raportowano występowanie działań niepożądanych takich jak: zaparcia, wymioty, biegunka oraz nieżyt żołądka i jelit, lecz istniało małe prawdopodobieństwo, że były one związane ze stosowaniem oktokogu alfa. Ogólnie liczba zgłaszanych działań niepożądanych była stosunkowo niska (0,004 działań niepożądanych/wstrzyknięcie) [48].

Spśród 31 pacjentów biorących udział w badaniu powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 4 pacjentów wcześniej nieleczonych i 2 pacjentów minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII. Powstawanie inhibitorów obserwowano w czasie, którego mediana wynosiła 8 dni ekspozycji na oktokog alfa (zakres: 3–12 dni ekspozycji). U dwóch pacjentów obserwowano spontaniczne zniknięcie inhibitorów podczas leczenia doraźnego, natomiast u jednego pacjenta miano

inhibitorów utrzymało się na niskim poziomie. U jednego pacjenta uzyskano tolerancję immunologiczną po zastosowaniu oktokogu alfa we wstępnej dawce 100 j.m./kg/dzień, zgodnie z protokołem (poziom inhibitorów spadł poniżej 0,6 jednostek Bethesda). W momencie przeprowadzania analizy przez Autorów badania, częstość powstawania inhibitorów w trakcie trwania badania wynosiła 13%. Mediana dni ekspozycji wynosiła 54 (zakres: 5–272) u 25 pacjentów, u których nie raportowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII [48].

Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]

W trakcie trwania badania u 53 pacjentów wystąpiło łącznie 931 działań niepożądanych, z których większość nie stanowiła ciężkich działań niepożądanych. 14 z 885 działań niepożądanych (które wystąpiły u 8 pacjentów), nie określonych jako ciężkie działania niepożądane, zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem (żadne z tych działań niepożądanych nie określono jako poważne, natomiast nasilenie 5 działań niepożądanych oceniono jako umiarkowane). Ponadto, odnotowano: 5 przypadków wysypki u 4 pacjentów (jedna o umiarkowanym nasileniu, a pozostałe wykazywały łagodny charakter), 4 przypadki gorączki u 4 pacjentów (dwie o umiarkowanym nasileniu i dwie o łagodnym nasileniu).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (nie związanymi z zastosowanym leczeniem oraz nie będące ciężkimi działaniami niepożądanymi) były: gorączka, zapalenie nosogardzieli, kaszel, katar, biegunka, zapalenie ucha, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, wysypka, anemia, zapalenie spojówek, ból proceduralny, odpieluszkowe zapalenie skóry, zapalenie ucha środkowego, świszczący oddech [49].

U 28 pacjentów wystąpiło 46 ciężkich działań niepożądanych, z czego 16 określono jako związane z zastosowanym leczeniem (16 przypadków powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII).

Ponadto, obserwowano 11 powikłań/zakażeń u 6 pacjentów, potencjalnie związanych z umieszczeniem portu naczyniowego, z czego 6 powikłań zostało uznanych za ciężkie działania niepożądane [49].

Powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 16 z 55 pacjentów (29,1%; 95%CI: 17,1%–41,1%). W momencie stwierdzenia występowania inhibitorów, u 7 pacjentów obserwowano wysokie miano inhibitorów (>5 jednostek Bethesda/ml), a u 9 pacjentów raportowano niskie miano inhibitorów (≤5 jednostek Bethesda/ml). Mediana czasu powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiła 13 dni ekspozycji (zakres: 6–26 dni ekspozycji) [49].

Badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]

Mediana czasu obserwacji od pierwszego wstrzyknięcia oktokoгу alfa wynosiła 32 miesiące (zakres: 9–74 miesiące). Mediana liczby skumulowanych dni ekspozycji (łączna liczba dni ekspozycji, każdy dzień, w którym podawano co najmniej jedną dawkę oktokoгу alfa liczono jako jeden dzień ekspozycji) przypadająca na jednego pacjenta przed powstaniem inhibitorów lub w czasie ostatniej wizyty (w przypadku pacjentów, u których nie obserwowano powstawania inhibitorów) wynosiła 35 skumulowanych dni ekspozycji (zakres: 2–429 skumulowanych dni ekspozycji) oraz 64 skumulowanych dni ekspozycji (zakres: 2–840 skumulowanych dni ekspozycji) w przypadku włączenia czasu po powstaniu inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII [50].

Powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII obserwowano u 14 pacjentów (28%). Mediana liczby skumulowanych dni ekspozycji w momencie stwierdzenia obecności inhibitorów wynosiła 17 (zakres: 3–69). Szczytowe stężenie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosiło: 1–4,8 jednostek Bethesda w przypadku 7 pacjentów; 5–7,8 jednostek Bethesda w przypadku 3 pacjentów oraz ≥ 10 jednostek Bethesda w przypadku 4 pacjentów. U 8 pacjentów obserwowano zanik inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (stężenie $< 0,6$ jednostek Bethesda) [50].

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII – OKTOKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII A (POPULACJA MIESZANA -> 7 LAT)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 wielośrodkowe badania z randomizacją w jednej z faz badania, w kolejnych brak randomizacji (Abshire i wsp. 2000 [26], Tarantino i wsp. 2004 [28] oraz badanie Valentino i wsp. 2012 [39]–[41]), 1 wielośrodkowe randomizowane badanie otwarte (badanie o akronimie SPINART [29]–[38]), 1 wielośrodkowe badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Powell i wsp. 2007 [27]), 1 wielośrodkowe badanie kohortowe (badanie o akronimie POTTER [42]–[43]) oraz 1 prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Martinowitz i wsp. 2011 [44]), dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII) – oktokog alfa, stosowanego w leczeniu dzieci i dorosłych (7–60 lat) chorych na ciężką postać hemofilii A. We wszystkich ww. badaniach pacjenci przed rozpoczęciem leczenia oktokogiem alfa byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII. Przeprowadzenie agregacji wyników ww. badań było niemożliwe ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem schematu leczenia oraz stosowanych dawek oktokogu alfa, jak również czasu trwania okresu leczenia i obserwacji.

Badania Abshire i wsp. 2000 [26], Powell i wsp. 2007 [27], Tarantino i wsp. 2004 [28], oraz badanie Martinowitz i wsp. 2011 [44] zostały opisane w 1 referencji pierwotnej (publikacje pełnotekstowe), badanie o akronimie SPINART zostało opisane w 10 referencjach pierwotnych (1 publikacja pełnotekstowa [29], 1 referencja z rejestru badań klinicznych [31] oraz 8 abstraktów konferencyjnych [30], [32], [33], [34], [35], [35], [37], [38]) a badanie Valentino w 3 referencjach pierwotnych (1 publikacja pełnotekstowa [39], 1 abstrakt konferencyjny [41] oraz 1 referencja z rejestru badań klinicznych [40]), badanie o akronimie POTTER w dwóch referencjach pierwotnych (1 publikacja pełnotekstowa [42] oraz jedna referencja z rejestru badań klinicznych [43]).

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych.

W uwzględnionych w niniejszym rozdziale badaniach oktokog alfa stosowany był jako: standardowy oktokog alfa (produkt leczniczy Kogenate®, Recombinate®) [26], [28]; oktokog alfa w formulacji sacharozowej (rFVIII-FS; produkt leczniczy Kogenate Bayer®)

[26], [29]–[38], [42]–[43]; pegylowany oktokog alfa w formulacji sacharozowej (BAY 79-4980) [27]; rekombinowany oktokog alfa, otrzymywany bez użycia ludzkich albumin (rAHF-PFM, produkt leczniczy Advate® [28], [39]–[41], [44])

Badanie **Abshire i wsp. 2000** [26] zostało podzielone na trzy fazy. Faza I badania była fazą z randomizacją i grupami naprzemiennymi i obejmowała analizę farmakokinetyczną oraz ocenę profilu bezpieczeństwa oktokogu alfa w formulacji sacharozowej (rFVIII-FS) (produkt leczniczy Kogenate Bayer®) w porównaniu z preparatem Kogenate® (standardowy oktokog alfa). Faza I: 35 pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących oktokog alfa (rFVIII lub rFVIII-FS) w dawce 50 j.m./kg, następnie po 4-5-dniowym okresie wymywania choroby otrzymywali drugi/alternatywny lek. Próbkę krwi do badań farmakokinetycznych pobierane były w okresie od 10 minut do 48 godzin od wstrzyknięcia, ocenę profilu bezpieczeństwa prowadzono do 7 dni od podania leku. Wyniki z zakresu oceny farmakokinetycznej i oceny bezpieczeństwa fazy I badania przedstawiono dla dwóch grup pacjentów, podzielonych ze względu na kontynent pochodzenia (N=20 pacjentów z Ameryki Południowej i N=15 pacjentów z Europy). W referencji nie podano liczby pacjentów z poszczególnych kontynentów losowo przydzielonych do przyjmowania poszczególnych form oktokogu alfa.

Fazy II i III obejmowały nierandomizowaną, otwartą fazę badania i dotyczyły wyłącznie długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa oktokogu alfa w formulacji sacharozowej (rFVIII-FS), w terapii stosowanej przez pacjentów w domu, przez 18 miesięcy (w Ameryce Południowej) lub 24 miesiące (Europa). Wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pochodzące z faz II i III badania, przedstawiono dla 15 pacjentów z Europy i 19 z 20 pacjentów pochodzących z Ameryki Południowej uczestniczących w fazie I badania oraz dla dodatkowo włączonych do faz II/III badania 37 pacjentów (N=19 z Ameryki Południowej i N=18 z Europy). Łącznie w tych fazach badania wzięło udział 71 pacjentów. Fazę II/III badania rozpoczęto od 2–4 tygodni leczenia profilaktycznego oktokogiem alfa w formulacji sacharozowej (rFVIII-FS) w dawce 20 j.m./kg trzy razy w tygodniu, po czym pacjenci powrócili do terapii doraźnej stosowanej przed rozpoczęciem badania lub kontynuowali leczenie profilaktyczne [26]. Zastosowane dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kogenate Bayer® [189].

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26] były:

- liczba wstrzyknięć na każdy epizod krwawienia (główny punkt końcowy badania),
- liczba subiektywnych ocen odpowiedzi na leczenie, dokonywana przez pacjentów dla każdego krwawienia za pomocą 4-punktowej skali (brak odpowiedzi, umiarkowana odpowiedź, dobra odpowiedź, znakomita odpowiedź na leczenie),
- ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana przez pacjenta,

- parametry farmakokinetyczne,
- odzysk czynnika krzepnięcia VIII w osoczu po 10 minutach w 0, 4., 12. i 24. tygodniu,
- rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,
- profil bezpieczeństwa oceniany na podstawie częstości występowania działań niepożądanych.

W randomizowanym badaniu I fazy **Powell i wsp. 2007** [27] zastosowano naprzemienny układ doświadczalny, w którym pacjenci początkowo przyjmowali jedną dawkę oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS, produkt leczniczy Kogenate Bayer®) (35 j.m./kg), a po 12 dniach okresu obserwacji i 2 dniach okresu eliminacji leku (ang. *washout period*) jedną dawkę pegylowanego oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (BAY 79-4980) w dawce 35 j.m./kg zawierającego wysoką (22 mg/kg) lub niską (13 mg/kg) koncentrację liposomów; lub jako pierwszą dawkę preparat BAY 79-4980 w dawce 35 j.m./kg (13 mg/kg lub 22 mg/kg liposomów) a następnie, po 14 dniach, standardową wersję oktokogu alfa w formułacji sacharozowej w dawce 35 j.m./kg. Zastosowane dawki oktokogu alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kogenate Bayer® [189]. W badaniu Powell i wsp. 2007 porównywano profil farmakokinetyczny i profil bezpieczeństwa oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS, produkt leczniczy Kogenate Bayer®) z pegylowaną wersją tego preparatu (BAY 79-4980). Wyniki dla profilu farmakokinetycznego oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych leków przedstawiono dla 12-osobowych lub 13-osobowych grup pacjentów, którzy w okresie 24-dniowej obserwacji przyjęli po 2 dawki tego samego leku w układzie naprzemiennym. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyekstrahowane wyniki dla oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (produkt leczniczy Kogenate Bayer®), ponieważ wersja pegylowana produktu nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji wnioskowanej [27].

W badaniu Powell i wsp. 2007 [27] głównym ocenianym punktem końcowym była częstotliwość, nasilenie oraz czas trwania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występujących w trakcie pojedynczego wstrzyknięcia oktokogu alfa jak i po jejgo zakończeniu. Dodatkowymi punktami końcowymi analizowanymi w badaniu była ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o monitorowanie epizodów krwawienia, analizę hematologiczną, kliniczne analizy chemiczne, profil lipidowy, koagulację, aktywację układu dopełniacza, poziom inhibitora FVIII (oceniany za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen), analizę moczu, analizę objawów czynności życiowych oraz elektrokardiogram. Dodatkowo przeprowadzono również analizę farmakokinetyczną.

Badanie **Tarantino i wsp. 2004** [28] zostało podzielone na trzy fazy. Tylko faza I badania była fazą z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, i obejmowała wyłącznie analizę farmakokinetyczną dwóch form oktokogu alfa: rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji otrzymywanego bez zastosowania albuminy ludzkiej (rAHF-PFM, produkt leczniczy Advate®) w porównaniu ze standardowym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII pierwszej generacji

(rFVIII, produkt leczniczy Recombinate®). Faza II była fazą otwartą, nierandomizowaną, w której pacjentom podawano oktokog alfa (produkt leczniczy Advate®) w celu określenia jego skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Celem fazy III badania była ocena biorównoważności farmakokinetycznej preparatów oktokogu alfa (rAHF-PFM) produkowanych w dwóch różnych miejscach: Orth oraz Neuchâtel (wyniki nie zostały przedstawione z uwagi na brak związku powyższego porównania z celem niniejszej analizy klinicznej). Faza I badania składała się z dwóch naprzemiennych wstrzyknięć analizowanych leków w dawce 50 ± 5 j.m./kg, przy czym drugie wstrzyknięcie następowało po minimum 72 godzinach od I wstrzyknięcia (lecz w okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie). W fazie II badania pacjenci stosowali oktokog alfa w terapii profilaktycznej – przyjmując lek w dawce 25–40 j.m./kg trzy razy tygodniowo lub co drugi dzień (w szczególnych przypadkach dozwolone było stosowanie dawki większej niż 40 j.m./kg pod ścisłą kontrolą lekarza prowadzącego). Zastosowane dawki oktokogu alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Recombinate® [188] oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate® [187]. Okres obserwacji w fazie II badania wynosił minimum 75 dni ekspozycji. Ogółem, do badania włączono 111 pacjentów, z których 108 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku (populacja pacjentów dla której przedstawiono dane z zakresu profilu bezpieczeństwa), a 107 było leczonych zgodnie z protokołem terapii zakładającej 75 dni ekspozycji (populacja dla której przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej). Wyniki z zakresu właściwości farmakokinetycznych obydwu form oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate® oraz Recombinate®) przedstawiono dla populacji ITT (nie podano definicji) obejmującej N=51 pacjentów, z przeliczeniem na liczbę wstrzyknięć przyjętych przez pacjentów w poszczególnych grupach. Nie podano informacji odnośnie liczby pacjentów w grupach [28].

W badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28] ocenianymi punktami końcowymi były:

- roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) (z rozróżnieniem na pacjentów wypełniających zalecenia terapeutyczne i pacjentów nie wypełniających zaleceń),
- ocena profilu farmakokinetycznego,
- skuteczność hemostatyczna leczenia epizodów krwawienia oceniana względem wymaganej liczby wstrzyknięć (1, 2, 3 lub ≥ 4) zgodnie z oceną skuteczności przeprowadzaną zarówno przez pacjentów jak i przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali (znakomita skuteczność – nagłe zmniejszenie bólu i/lub jednoznaczna poprawa w zakresie obiektywnych objawów krwawienia w czasie około 8 godzin od pojedynczego wstrzyknięcia leku; dobra skuteczność – zdecydowana ulga w bólu i/lub poprawa w zakresie objawów krwawienia w czasie około 8 godzin od wstrzyknięcia leku; dostateczna skuteczność – prawdopodobny lub niewielki korzystny efekt leczenia w czasie około 8 godzin od pierwszego wstrzyknięcia leku, zazwyczaj krwawienie wymaga więcej niż jednego wstrzyknięcia leku; brak skuteczności – brak poprawy lub pogorszenie objawów choroby),
- rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,

- liczba zastosowanych dawek oktokoгу alfa w trakcie okresu leczenia,
- liczba, rodzaj i docelowe miejsce wystąpienia krwotoków,
- profil farmakokinetyczny,
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane).

Badanie o akronimie SPINART [29]–[38] miało na celu porównanie efektywności rutynowej terapii profilaktycznej z zastosowaniem oktokoгу alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS; produkt leczniczy Kogenate Bayer®) z terapią stosowaną doraźnie, również z wykorzystaniem oktokoгу alfa (rFVIII-FS). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=84) definiowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy zastosowali leczenie oktokoгіem alfa. Wyniki dla profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=84), dla której definicja była identyczna jak dla populacji ITT. Uczestników badania losowo podzielono na dwie grupy. Grupa I stosowała terapię profilaktyczną (N=42; dawkowanie: oktokoгу alfa początkowo trzy razy w tygodniu w dawce 25 j.m./kg; dawka mogła być zwiększona o 5 j.m./kg pod koniec pierwszego i drugiego roku terapii, odpowiednio do dawki 30 j.m./kg oraz 35 j.m./kg, u pacjentów, u których wystąpiło ≥ 12 epizodów krwawienia na rok). Grupa II stosowała leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (N=42; dawkowanie zgodne z rekomendacjami badacza). Zastosowane dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kogenate Bayer® [189]. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 3 lata [29]–[38].

W badaniu o akronimie SPINART [29]–[38] głównym ocenianym punktem końcowym była liczba wszystkich epizodów krwawienia, które wystąpiły u pacjentów z poszczególnych grup badawczych w okresie pierwszego roku terapii.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu SPINART [29]–[38] były:

- roczny wskaźnik krwawień samoistnych, pourazowych oraz krwawień do stawów,
- średnia zmiana w obrazie stawów oceniana na podstawie rezonansu magnetycznego oraz za pomocą skali ang. *Colorado Adult Joint Assessment Scale* względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata,
- jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego oceniana na podstawie odpowiedniej domeny kwestionariusza Haemo-QoL,
- zużycie oktokoгу alfa (liczba wstrzyknięć leku, dawka, dawka na rok),
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem, obecność inhibitorów FVIII oceniana za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen).

Badanie **Valentino i wsp. 2012** [39]–[41] składało się z dwóch faz. Faza I: randomizowana z układem dwóch równoległych grup, w których stosowano dwie terapie profilaktyczne oktoko alfa (produkt leczniczy Advate®) różniące się schematem dawkowania leku. Faza II: nierandomizowana, grupy naprzemienne, porównanie leczenia profilaktycznego i doraźnego oktoko alfa. Pacjentom po 72-godzinny okresie wymywania podano bolus leku w jednorazowym dożylnym wstrzyknięciu 50 ± 5 j.m./kg. W populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=73) oceniano parametry farmakokinetyczne leku oraz profil bezpieczeństwa. Następnie pozostali w badaniu uczestnicy (N=69) przez 6 miesięcy stosowali jedynie terapię doraźną oktoko alfa. Dawka leku w tej fazie dostosowywana była do stopnia nasilenia oraz typu występującego krwawienia. Tą fazę ukończyło 66 pacjentów, którzy następnie zostali poddani losowemu przydziałowi do dwóch grup: I grupa stosowała standardową terapię profilaktyczną (N=32) oktoko alfa w dawce 20–40 j.m./kg co 48 ± 6 godzin; II grupa stosowała terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie (dawkę dostosowano dla każdego pacjenta na podstawie wzoru: $D = (2^{72/t})/r$ gdzie D oznaczało wysokość dawki, 72 – interwał między kolejnymi dawkami w godzinach, t – okres półtrwania, a r – średni przyrostowy stopień poprawy) – zakres dawek wyniósł 20–80 j.m./kg przyjmowanych co 72 ± 6 godzin (N=34). Okres obserwacji w tej fazie badania wynosił 12 miesięcy. Zastosowane dawki oktoko alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate® [187]. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oceniano w populacji pacjentów ITT (ang. *intention to treat*) (N=66: standardowa profilaktyka N=32, profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie N=34), definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy ukończyli co najmniej jedną wizytę w badaniu oraz w populacji zgodnej z protokołem PP (ang. *per protocol*) (N=53: standardowa profilaktyka N=30, profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie N=23), definiowanej jako pacjenci, którzy przyjęli >90% przewidywanych protokołem wstrzyknięć leku i nie prezentowali żadnych poważnych odstępstw od protokołu w trakcie terapii [39]–[41].

W badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41] głównym ocenianym punktem końcowym była różnica w rocznym wskaźniku krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) pomiędzy dwoma grupami pacjentów stosującymi terapie profilaktyczne.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41] były:

- różnica w ABR pomiędzy pacjentami najpierw leczonymi terapią doraźną, a następnie terapią profilaktyczną,
- zużycie oktoko alfa w poszczególnych układach terapeutycznych (dawka przypadająca na jedno wstrzyknięcie),
- różnica w zależnym od masy ciała rocznym zużyciu oktoko alfa między poszczególnymi schematami terapeutycznymi,

- skuteczność hemostatyczna leczenia epizodów krwawienia, przeprowadzana względem wymaganej liczby wstrzyknięć do opanowania krwawienia oraz zgodnie z oceną skuteczności przeprowadzaną przez pacjentów za pomocą 4-stopniowej skali (znakomita skuteczność; dobra skuteczność; dostateczna skuteczność; brak skuteczności),
- jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz HR-QoL),
- profil farmakokinetyczny,
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane) oraz immunogenność (rozwój inhibitora FVIII oceniany za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen co 3 miesiące po co najmniej 48-godzinym okresie wymywania leku) [39]–[41].

W **badaniu o akronimie POTTER** [42]–[43] pacjentów przydzielono do dwóch grup: grupa I stosowała terapię profilaktyczną (oktokog alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS) w dawce 20–30 j.m./kg trzy razy tygodniowo; N=27), a grupa II terapię doraźną (oktokog alfa w przypadku wystąpienia krwawienia, w dawce 25–40 j.m./kg co 12–24 godziny aż do ustąpienia krwawienia; N=26). Zastosowane dawki oktokogu alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kogenate Bayer® [189]. W badaniu dane przedstawiono również z podziałem na pacjentów w wieku 12–25 lat oraz 26–55 lat. Z uwagi na fakt, iż niniejsza analiza dotyczy oceny analizowanej interwencji w populacji dzieci do 18. roku życia, Autorzy przedstawili dane z zakresu skuteczności i profilu bezpieczeństwa wyekstrahowane z badania o akronimie POTTER tylko dla subpopulacji dzieci i osób młodych (zakres wieku od 12 do 25 lat). Okres obserwacji w badaniu wyniósł >5 lat (mediana 5,4 lat; zakres od 0,5 do 6 lat). W badaniu o akronimie POTTER [42]–[43] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa i nie prezentowali poważnych odstępstw od protokołu badania (N=53), natomiast wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (N=57) [42].

W badaniu o akronimie POTTER [42]–[43] głównym ocenianym punktem końcowym był roczny wskaźnik krwawień do stawów.

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu o akronimie POTTER [42]–[43] były:

- roczny wskaźnik krwawień (dla wszystkich epizodów krwawienia),
- roczne zużycie oktokogu alfa,
- ocena stanu stawów (skala radiologiczna Petterssona, skala ortopedycznej oceny stawów - ang. *World Federation Haemophilia Orthopaedic Joint Score*),
- jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana za pomocą kwestionariuszy SF-36, EQ-5D oraz Haemo-QoL w wersji dla dorosłych i dzieci powyżej 16. roku życia),
- średnia liczba dni bez wykonywania codziennych aktywności (w przeliczeniu na rok na pacjenta),

- profil farmakokinetyczny,
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, rozwój inhibitora FVIII).

W badaniu **Martinowitz i wsp. 2011** [44] oceniano biorównoważność oktokoгу alfa (rAHF-PFM; produkt leczniczy Advate®) oraz nowego preparatu rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi o nazwie handlowej N8®. Wyniki z zakresu profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy przyjęli zarówno produkt leczniczy Advate® jak i lek N8® (N=20). Schemat doświadczalny badania zakładał 4 wizyty: 1. wizytę skringingową, 2. wizytę podczas której pacjentom podano produkt leczniczy Advate® w dawce 50 j.m./kg, 3. wizytę w której pacjentom podano produkt N8® w dawce 50 j.m./kg oraz 4. wizytę podsumowującą na zakończenie badania. Okres wymywania pomiędzy 2. i 3. wizytą wynosił minimum 4 dni. Zastosowane dawki oktokoгу alfa były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate® [187].

W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyekstrahowane wyniki dla preparatu Advate® (profil farmakokinetyczny oraz profil bezpieczeństwa) ponieważ produkt N8® nie stanowił komparatora dla analizowanej interwencji [44]. W badaniu Martinowitz i wsp. 2011 [44] głównym ocenianym punktem końcowym był profil farmakokinetyczny. Dodatkowymi punktami końcowymi badania były: poziom czynnika krzepnięcia VIII przed wstrzyknięciem oraz 15 minut, 30 minut i 1, 4, 8, 12, 24 i 48 godzin po podaniu leku. Ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała: fizyczną analizę objawów życia, tolerancję w miejscu wstrzyknięcia, podstawowe badania laboratoryjne, rozwój inhibitorów FVIII [44].

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OKTOKOГУ ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU >7 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

Badanie Abshire i wsp. 2000 [26]

Tabela 52. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem liczby wstrzyknięć leku na epizod krwawienia; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].

Punkt końcowy	Ref.	Populacja z Ameryki Północnej - liczba epizodów n (%)	Populacja z Europy - liczba epizodów n (%)
Liczba wstrzyknięć leku przypadająca na jeden epizod krwawienia	1	1413 (82,6)	656 (75,0)
	2	210 (12,3)	137 (15,7)
	3	47 (2,7)	24 (2,7)
	4	21 (1,2)	16 (1,8)
	≥5	19 (1,1)	42 (4,8)
	Ogółem		1710 (100)

Podczas całego okresu obserwacji w badaniu odnotowano łącznie 2585 epizodów krwawienia. Jedno wstrzyknięcie oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (produkt leczniczy Kogenate Bayer®) było wystarczające do powstrzymania krwawienia w 80% epizodów krwawienia, natomiast 93,5% epizodów krwawienia zostało powstrzymanych z zastosowaniem jednego bądź dwóch wstrzyknięć oktokogu alfa [26].

Tabela 53. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby wstrzyknięć leku, przyczyn wstrzyknięć leku, odsetka krwawień samoistnych i pourazowych oraz ilości wstrzyknięć leku koniecznych do ich leczenia; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].

Punkt końcowy		Ref.	Populacja z Ameryki Północnej N=38	Populacja z Europy N=33
Ogólna liczba wstrzyknięć leku [^] ; średnia ± SD			129 ± 70	225 ± 183
Łączna ilość leku podana pacjentom [^] [j.m.]; średnia ± SD			245 881 ± 140 618	385 301 ± 262 607
Powód wstrzyknięcia leku	Regularne leczenie profilaktyczne; [% wszystkich wstrzyknięć]	[26]	43,8%	60,7%
	Kolejne wstrzyknięcia w przypadku krwawienia; [% wszystkich wstrzyknięć]		12,1%	12,9%
Krwawienia samoistne [% wszystkich wstrzyknięć]			27,0%	7,8%
Krwawienia pourazowe [% wszystkich wstrzyknięć]			8,0%	3,6%
Liczba wstrzyknięć koniecznych do leczenia krwawień samoistnych i pourazowych [% wszystkich wstrzyknięć]			35,0%	11,4%

[^]-wartość podana dla okresu leczenia wynoszącego w przypadku pacjentów z Ameryki Północnej 125±68 dni ekspozycji, w przypadku pacjentów z Europy 216±179 dni ekspozycji.

W przypadku pacjentów z Ameryki Północnej średnia dawka leku podawana zgodnie z wskazaniem wynosiła: 27,5 ± 6,7 j.m./kg dla leczenia epizodów krwawienia (N=37), 23,3 ± 5,0 j.m./kg dla leczenia profilaktycznego (N=38) oraz 51,2 ± 3,7 j.m./kg na potrzeby analizy odzysku leku (N=38). W trakcie czterech tygodni leczenia profilaktycznego 25 z 38 pacjentów z Ameryki Północnej nie doświadczyło wystąpienia żadnego epizodu krwawienia. Natomiast liczba nowych krwawień (0,16 krwawień/tydzień) była znacznie mniejsza niż obserwowana u 27 pacjentów otrzymujących leczenie doraźnie w trakcie kolejnych 17 miesięcy (0,65 krwawień/tydzień) [26].

Tabela 54. Skuteczność oktokogu alfa pod względem oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej przez pacjenta; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].

Punkt końcowy		Ref.	Populacja z Ameryki Północnej - liczba ocen (%)	Populacja z Europy - liczba ocen (%)
Ocena	Doskonała	[26]	408 (24,0)	153 (18,7)
	Dobra		1011 (59,4)	511 (62,5)
	Umiarkowana		270 (15,9)	146 (17,9)
	Brak odpowiedzi		14 (0,8)	8 (1,0)

Przeprowadzona analiza wykazała, że w przypadku 80,5% epizodów krwawienia, pacjenci ocenili odpowiedź na leczenie pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa jako doskonałą lub dobrą [26].

Profil farmakokinetyczny [26]

Tabela 55. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa (rFVIII) względem oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS); populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci z Ameryki Północnej		Pacjenci z Europy	
		oktokog alfa (rFVIII)			
		rFVIII	rFVIII-FS	rFVIII	rFVIII-FS
AUC [kg*godz./dL] – mediana	[26]	31,9	26,1	37,1	30,9
t _{1/2} [godz.] – mediana		2,4	2,2	2,7	2,1
C _{max} [%*kg/j.m.] – mediana		13,3	13,1	16,4	18,5

t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*), AUC – pole powierzchni pod krzywą, C_{max} – szczytowe stężenie leku w osoczu, rFVIII – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa); rFVIII-FS - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w formułacji sacharozowej.

Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność dwóch analizowanych w badaniu form oktokogu alfa (rFVIII oraz rFVIII-FS) tylko w populacji pacjentów leczonych w Ameryce Północnej, ale nie w populacji europejskiej. Ponadto, wartości wskaźników farmakokinetycznych dla oktokogu alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS, produkt Kogenate Bayer®) były podobne dla pacjentów leczonych w Europie i Ameryce Północnej [26].

Badanie Powell i wsp. 2007 [27]

Profil farmakokinetyczny [27]

Autorzy niniejszej analizy klinicznej przedstawili w formie tabelarycznej parametry farmakokinetyczne uzyskane dla pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia oktokog alfa w formułacji

sacharozwej (rFVIII-FS; produkt leczniczy Kogenate Bayer®), nie przedstawiając wyników dla pegylowanej formy oktokoгу alfa, która nie stanowiła komparatora wobec analizowanej interwencji.

Tabela 56. Profil farmakokinetyczny oktokoгу alfa; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A; analizowana w badaniu Powell i wsp. 2007 [27].

Punkt końcowy	Ref.	rFVIII-FS stosowany jako komparator dla wysokich dawek BAY 79-4980, n=12	rFVIII-FS stosowany jako komparator dla niskich dawek BAY 79-4980 n=12*
		Średnia geometryczna (przybliżony % CV); zakres	Średnia geometryczna (przybliżony % CV); zakres
AUC _{0-∞} [0,01 j.m. *godz./mL]	[27]	991,2 (31,2); 537,3–1454,0	1143,5 (22,8); 883,4–1730,0
AUC ₀₋₂₄ [0,01 j.m. *godz./mL]		821,8 (24,1); 491,6–1075,0	881,6 (18,2); 693,9–1146,0
AUC _{0-tn} [0,01 j.m. *godz./mL]		1057,1 (29,9); 602,3–1586,0	1135,5 (28,6); 625,8–1794,0
CL [mL/godz.]		281,2 (27,4); 166,4–415,1	242,0 (24,8); 160,2–388,1
CL _{NORM} [mL/godz./kg]		3,53 (31,7); 2,37–6,54	3,07 (23,5); 2,00–4,08
C _{max} [0,01 j.m./mL]		91,3 (21,0); 66,1–145,3	87,0 (17,4); 66,4–122,0
MRT [godz.]		13,3 (22,9); 9,3–19,0	16,1 (21,5); 10,2–22,3
V _d [ml/kg]		47,0 (13,6); 40,1–63,2	49,4 (19,4); 32,0–67,1
t _{1/2} [godz.]		9,6 (22,4); 6,5–13,6	11,6 (22,0); 7,2–16,0

t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*); CL – klirens (ang. *clearance*); CL_{NORM} – klirens znormalizowany na powierzchnię ciała; MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*); V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*), AUC – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*), AUC₀₋₂₄ – pole powierzchni pod krzywą w czasie od 0 do 24 godzin; AUC_{0-tn} – pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do czasu ostatniego mierzalnego stężenia; AUC_{0-∞} – pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności; C_{max} – szczytowe stężenie leku w osoczu, CV – współczynnik zmienności; rFVIII-FS – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w formułacji sacharozwej; BAY 79-4980 – pegylowany oktokoгу alfa w formułacji sacharozwej; *Wartość AUC₀₋₂₄ oceniana u 11 pacjentów [27].

Badanie Tarantino i wsp. 2004 [28]

Tabela 57. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR); populacja w wieku ≥10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci stosujący terapię zgodnie z zaleceniami		Pacjenci stosujący terapię niezgodnie z zaleceniami		Wszyscy pacjenci	
		n	Średnia [zakres]	n	Średnia [zakres]	n	Średnia [zakres]
Krwawienia samoistne	Wiek >18 lat	18	2,7 [0,0; 14,3]	6	8,3 [1,1; 23,5]	24	4,1 [0,0; 23,5]
	Wiek 10–18 lat	9	4,7 [1,6; 26,1]	13	3,7 [0,0; 16,6]	22	4,1 [0,0; 26,1]
	Wszyscy pacjenci	27	3,3 [0,0; 26,1]	19	5,2 [0,0; 23,5]	46	4,1 [0,0; 26,1]
Krwawienia pourazowe	Wiek >18 lat	20	1,8 [0,0; 8,2]	6	7,2 [1,6; 13,2]	26	3,0 [0,0; 13,2]
	Wiek 10–18 lat	17	4,7 [1,6; 25,4]	13	7,9 [0,0; 23,3]	30	6,1 [0,0; 25,4]
	Wszyscy pacjenci	37	3,1 [0,0; 25,4]	19	7,7 [0,0; 23,3]	56	4,7 [0,0; 25,4]
Wszystkie krwawienia	Wiek >18 lat	39	3,4 [0,0; 22,5]	16	10,0 [1,8; 35,3]	55	5,3 [0,0; 35,3]
	Wiek 10–18 lat	31	5,6 [1,7; 27,3]	21	9,7 [0,0; 46,6]	52	7,3 [0,0; 46,6]

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci stosujący terapię zgodnie z zaleceniami		Pacjenci stosujący terapię niezgodnie z zaleceniami		Wszyscy pacjenci	
		n	Średnia [zakres]	n	Średnia [zakres]	n	Średnia [zakres]
Wszyscy pacjenci		70	4,4 [0,0; 27,3]	37	9,9 [0,0; 46,6]	107	6,3 [0,0; 46,6]

rAHF-PFM – rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokoł alfa), otrzymywany bez użycia ludzkich albumin; n – liczba pacjentów, którzy doświadczyli danego typu krwawienia; liczby nie sumują się, gdyż u jednego pacjenta mogło wystąpić więcej niż jeden epizod krwawienia [28].

Przeprowadzona analiza wykazała, że roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) wśród wszystkich pacjentów, którzy stosowali oktokoł alfa przez 75 dni ekspozycji (N=107) wyniósł 6,3 [0,0; 46,6]. Analiza w grupie wiekowej dzieci i młodzieży (wiek od 10 do 18 lat) wykazała, że wskaźnik ten jest wyższy niż w grupie osób powyżej 18. roku życia (ABR=7,3 vs ABR=5,3), jednakże przyczyną takiego wyniku mógł być wyższy wskaźnik krwawień pourazowych wśród młodszych uczestników badania niż u osób dorosłych. Ponadto, pacjenci którzy ściśle przestrzegali zaleceń lekarskich podczas terapii wykazywali niższy roczny wskaźnik krwawień niż pacjenci nie spełniający wszystkich zaleceń (ABR=4,4 vs ABR=9,9; p<0,03). Trzydziestu dwóch pacjentów (30%) stosujących leczenie profilaktyczne oktokołem alfa nie doświadczyło żadnego epizodu krwawienia w analizowanym okresie obserwacji [28].

Tabela 58. Skuteczność hemostatyczna oktokoł alfa oraz liczba wstrzyknięć leku potrzebnych do zatrzymania epizodu krwawienia; populacja w wieku ≥10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].

Punkt końcowy	Ref.	Krwawienia samoistne			Krwawienia pourazowe			
		Ocena skuteczności			Ocena skuteczności			
		Doskonała/ dobra	Dostateczna	Nieskuteczna	Doskonała/ dobra	Dostateczna	Nieskuteczna	
Liczba wstrzyknięć potrzebnych do zatrzymania epizodu krwawienia	1	[28]	113 (86,9%)	22 (75,9%)	0 (0,0%)	161 (80,9%)	10 (41,7%)	1 (100,0%)
	2		12 (9,2%)	4 (13,8%)	0 (0,0%)	24 (12,1%)	6 (25,0%)	0 (0,0%)
	3		3 (2,3%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	4 (2,0%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)
	≥4		2 (1,5%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)	10 (5,0%)	6 (25,0%)	0 (0,0%)

rAHF-PFM – rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokoł alfa), otrzymywany bez użycia ludzkich albumin. W tabeli nie przedstawiono danych dla 120 epizodów krwawienia o nieznanym przyczynie wystąpienia [28].

Przeprowadzona analiza wykazała, że spośród wszystkich (n=510) epizodów krwawienia, które wystąpiły u pacjentów przyjmujących oktokoł alfa w okresie co najmniej 75 dni ekspozycji, skuteczność hemostatyczna została oceniona jako doskonała lub dobra w 439 przypadkach (86%) oraz jako dostateczna w 61 przypadkach (12%). Dla 9 epizodów krwawienia (2%) nie odnotowano oceny skuteczności hemostatycznej, a w przypadku jednego krwawienia stwierdzono brak

skuteczności terapii (było to pourazowe krwawienie do stawów, leczone za pomocą tylko jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa, pacjent pozostał w badaniu, a brak skuteczności pozostaje niewyjaśniony). Spośród 510 epizodów krwawienia, większość została powstrzymana z zastosowaniem jednego (n=411, 81%) bądź dwóch (n=62, 12%) wstrzyknięć oktokogu alfa. W pozostałych przypadkach konieczne było zastosowanie trzech (n=15, 3%) lub czterech i więcej (22, 4%) wstrzyknięć leku. Spośród 439 epizodów krwawienia, w których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą, 367 (84%) wymagało zastosowania tylko jednego wstrzyknięcia oktokogu alfa [28].

Profil farmakokinetyczny [28]

Tabela 59. Profil farmakokinetyczny dwóch form oktokogu alfa (rFVIII vs rAHF-PFM); populacja w wieku ≥ 10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].

Punkt końcowy	Ref.	oktokog alfa (rFVIII) n=30 Średnia (SD)	oktokog alfa (rAHF-PFM) n=30 Średnia (SD)
$t_{1/2}$ [godz.]	[28]	11,2 (2,5)	12,0 (4,3)
AUC ₀₋₄₈ [j.m. *godz./dL]		1530 (380)	1534 (436)
Stopień poprawy [j.m./dL per j.m./kg]		2,6 (0,5)	2,4 (0,5)
C _{max} [j.m./dL]		129 (27)	120 (26)
MRT [godz.]		14,52 (3,81)	15,69 (6,21)
V _d [dl/kg]		0,46 (0,10)	0,47 (0,10)
CL [dL/godz./kg]		0,03 (0,01)	0,03 (0,01)

$t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL - klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas przebywania leku w organizmie (ang. *mean residence time*); V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*). AUC₀₋₄₈ – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*) w czasie 0–48 godzin. C_{max} – szczytowe stężenie leku w osoczu. n – liczba wstrzyknięć leku; rFVIII – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa); rAHF-PFM-rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) otrzymywany bez użycia ludzkich albumin. Wartości podane publikacji referencyjnej [28]. Z uwagi na fakt, iż dla oceny profilu farmakokinetycznego nie podano wyników dla liczby pacjentów, a jedynie dla liczby wstrzyknięć leku, nie przeprowadzono porównania pomiędzy dwoma formami oktokogu alfa.

Przeprowadzona analiza wykazała zbliżone średnie wartości parametrów farmakokinetycznych, uzyskane dla obydwu form oktokogu alfa (rFVIII; produkt leczniczy Recombinate® oraz rAHF-PFM; produkt leczniczy Advate®). Według autorów referencji, 90% przedziały ufności [90% CI] dla średniego logarytmu stosunku wartości AUC₀₋₄₈ oraz wartości stopnia poprawy w poszczególnych grupach wyniosły odpowiednio 95–103% oraz 90–97%, co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną badanych produktów [28].

Liczba, rodzaj i docelowe miejsce wystąpienia krwotoków [28]

Podczas okresu obserwacji w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28], u badanych pacjentów odnotowano wystąpienie łącznie 510 epizodów krwawienia. Spośród 510 epizodów, 162 (32%) było samoistnych, a 228 (45%) pourazowych. Dla pozostałych epizodów nie określono przyczyny wystąpienia. Wszystkie z

występujących krwawień dotknęły łącznie 530 miejsc anatomicznych (ponieważ 20 epizodów wystąpiło w więcej niż jednym miejscu). Najczęściej dotkniętymi krwawieniami miejscami były stawy (56% miejsc związanych z samoistnymi krwotokami oraz 48% miejsc związanych z krwotokami pourazowymi) oraz mięśnie (29% miejsc związanych z samoistnymi krwotokami oraz 32% miejsc związanych z krwotokami pourazowymi) [28].

Liczba i dawki oktokoгу alfa w trakcie okresu leczenia [28]

Mediana dawki oktokoгу alfa stosowanego podczas jednorazowego wstrzyknięcia w terapii profilaktycznej wyniosła 30,7 j.m./kg (zakres od 9,4 do 110,7 j.m./kg). Pomimo szerokiego zakresu stosowanych dawek, 90% wstrzyknięć leku mieściło się w zakresie od 20 do 50 j.m./kg, a 80% w zakresie założonym w protokole doświadczenia, czyli od 25 do 40 j.m./kg. Łączna liczba wszystkich wstrzyknięć leku zastosowanych podczas badania wyniosła 12 597 [28].

Badanie o akronimie SPINART [29]–[38]

Żużycie oktokoгу alfa (liczba wstrzyknięć leku, dawka, dawka na rok)

Mediana liczby wstrzyknięć oktokoгу alfa przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 73,5 w grupie pacjentów stosujących terapię doraźną, oraz 206,0 w grupie pacjentów stosujących terapię profilaktyczną [29]–[38].

Mediana dawki oktokoгу alfa przypadającej na jedno wstrzyknięcie leku w grupie pacjentów stosujących terapię doraźną wyniosła 28,0 j.m./kg (zakres: 12,0; 52,0 j.m./kg) a w grupie pacjentów stosujących terapię profilaktyczną – 26,6 j.m./kg (zakres: 20,0; 31,0 j.m./kg). Mediana całkowitej dawki leku przypadająca na rok wyniosła odpowiednio 1362,7 j.m./kg (zakres: 46,0; 4419,0 j.m./kg) oraz 3298,2 j.m./kg (zakres: 1259,0; 4486,0j.m./kg) dla poszczególnych grup. Mediana liczby wstrzyknięć przypadających na jednego pacjenta wynosiła 73,5 i 206,0 odpowiednio w grupie pacjentów leczonych doraźnie i w grupie pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne oktokoگiem alfa [29]–[38].

Tabela 60. Skuteczność oktokoгу alfa pod względem liczby krwawień na rok z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Terapia doraźna	Terapia profilaktyczna
---------------	------	-----------------	------------------------

		n	Mediana liczby krwawień (IQR) [zakres]	Odsetek pacjentów u których nie wystąpiło krwawienie (%)	n	Mediana liczby krwawień (IQR) [zakres]	Odsetek pacjentów u których nie wystąpiło krwawienie (%)
Wszystkie krwawienia		42	27,9 (16,5; 45,7) [0,0; 82,8]*	2,4%	42	0 (0,0; 0,9) [0,0; 19,2]	52,0%
Grupa wiekowa	<18 lat	1	16,5 (16,5; 16,5) [16,5; 16,5]	0,0%	2	0 (0,0; 0,0) [0,0; 0,0]	100,0%
	od 18 do <30 lat	21	34,7 (16,6; 42,9) [0,0; 61,2]	4,8%	19	0,6 (0,0; 0,9) [0,0; 15,4]	42,1%
	≥30 lat	20	24,9 (16,8; 46,1) [3,3; 82,8]	0,0%	21	0 (0,0; 1,0) [0,0; 19,2]	57,1%
Liczba epizodów krwawienia w poprzednich 12 miesiącach	<15	10	20,5 (9,3; 37,3) [2,9; 47,0]	0,0%	14	0 (0,0; 1,0) [0,0; 19,2]	64,3%
	≥15	32	30,3 (16,5; 46,0) [0,0; 82,8]	3,1%	27	0,6 (0,0; 0,9) [0,0; 15,4]	44,4%
Obecność stawów docelowych[^]	Tak	31	34,7 (24,2; 46,5) [4,0; 82,8]	0,0%	28	0,3 (0,0; 0,8) [0,0; 15,4]	50,0%
	Nie	11	15,6 (3,3; 17,6) [0,0; 66,9]	9,1%	14	0 (0,0; 3,3) [0,0; 19,2]	57,1%

IQR- (ang. *interquartile range*) rozstęp międzykwartyłowy. *Wartość 0 wystąpiła ponieważ jeden z pacjentów z grupy leczonej doraźnie opuścił badanie, zanim doświadczył jakiegokolwiek epizodu krwawienia; [^]staw docelowy definiowany jako staw, do którego wystąpiły co najmniej 4 krwawienia w trakcie 6 miesięcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana liczby wszystkich epizodów krwawienia oraz mediana liczby epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok była istotnie statystycznie niższa u pacjentów stosujących terapię profilaktyczną niż u pacjentów stosujących terapię doraźną (0 vs 54,5 dla wszystkich epizodów krwawienia oraz 0 vs 27,9 dla epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok, $p < 0,0001$). Średnia liczba wszystkich epizodów krwawienia oraz średnia liczba epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok wyniosła odpowiednio 4,2 (SD=10,8) i 2,0 (SD=4,5) w grupie pacjentów stosujących terapię profilaktyczną oraz 52,7 (SD=34,8) i 30,5 (SD=19,5) w grupie pacjentów stosujących terapię doraźną. Dwudziestu dwóch pacjentów (52%) spośród grupy stosującej terapię profilaktyczną oraz 1 pacjent (2%) z grupy stosującej terapię doraźną nie doświadczyło żadnego epizodu krwawienia [29]–[38]. Stosunek częstotliwości krwawień (oszacowany za pomocą modelu dwumianowej ujemnej regresji) dla leczenia doraźnego względem leczenia profilaktycznego wyniósł 14,7 (95%CI: 8,1–26,5; $p < 0,0001$), co oznacza, że u pacjentów stosujących terapię doraźną oktokogiem alfa występowało 14,7 razy więcej epizodów krwawienia niż u pacjentów leczonych profilaktycznie oktokogiem alfa [29].

Mediana liczby krwawień do stawów oraz liczby krwawień do stawów w przeliczeniu na rok były niższe w grupie stosującej leczenie profilaktycznie niż w grupie stosującej terapię doraźną (odpowiednio 0 vs 40,0 oraz 0 vs 21,2). Średnia liczba krwawień do stawów oraz liczba krwawień do stawów w przeliczeniu na rok wyniosła odpowiednio 3,5 (SD=9,9) i 1,7 (SD=4,2) dla grupy przyjmującej oktokog alfa profilaktycznie oraz 40,7 (SD=26,2) i 24,2 (SD=17,1) dla grupy przyjmującej lek doraźnie [29]–[38].

Ponadto, pacjenci z grupy stosującej terapię profilaktyczną, w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doraźną, doświadczyli mniejszej liczby samoistnych epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok (mediana 0 vs 16,3) oraz pourazowych epizodów krwawienia w przeliczeniu na rok (mediana 0 vs 6,4). W przypadku krwawień do stawów, różnica między leczeniem profilaktycznym a terapią doraźną oktokogiem alfa odpowiadała 93% zmniejszeniu częstości krwawień do stawów w ciągu roku u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne. Duży spadek liczby epizodów krwawienia był obserwowany u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa, niezależnie od wyjściowej charakterystyki pacjentów [29]–[38].

Tabela 61. Skuteczność oktokogu alfa pod względem nasilenia krwawienia; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].

Punkt końcowy		Ref.	Terapia doraźna	Terapia profilaktyczna
Liczba wszystkich krwawień		[29]–[38]	2 363	196
Nasilenie krwawienia* (% wszystkich krwawień)	Łagodne		17%	44%
	Umiarkowane		58%	36%
	Poważne		19%	7%

*brak wyników dotyczących oceny nasilenia krwawienia dla 150 epizodów krwawienia z grupy pacjentów leczonych doraźnie i 24 krwawień z grupy pacjentów leczonych profilaktycznie.

W przypadku leczenia profilaktycznego oktokogiem alfa większość obserwowanych w trakcie badania epizodów krwawienia charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem krwawienia [29]–[38].

Przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) przez pacjentów leczonych profilaktycznie oktokogiem alfa było dobre. Przestrzeganie schematu dawkowania leku trzy razy w tygodniu przez pacjentów utrzymywało się na średnim poziomie 78% (mediana – 79%; zakres: 31–102%). Ogólnie 75% pacjentów przestrzegało zaleceń na poziomie co najmniej 80%, dwóch pacjentów (5%) całkowicie przestrzegało zaleceń schematu dawkowania (to znaczy, że przyjmowali wstrzyknięcia oktokogu alfa przynajmniej 3 razy w tygodniu przez cały okres badania). Średnia przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w grupie leczonej profilaktycznie oktokogiem alfa wynosiła 2,9 dnia, co oznacza średnio 2,4 wstrzyknięć w tygodniu (mediana – 2,4; IQR: 2,3–2,5) [29].

Tabela 62. Skuteczność oktokogu alfa pod względem zmiany w obrazie stawów i zmiany jakości życia; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Terapia profilaktyczna	Terapia doraźna	MD* [95%CI]*	Wartość p**
Zmiana w obrazie stawów [^] – średnia [95% CI]	[31]	0,79 [0,27; 1,32] N=41	0,96 [0,34; 1,58] N=38	-0,17 [-0,92; 0,59]	0,6614
Zmiana w obrazie stawów ^{^^} – średnia [95% CI]		-0,31 [-0,79; 0,18] N=42	0,63 [0,08; 1,18] N=42	-0,94 [-1,16; -0,26]	0,0072
Zmiana jakości życia [§] w zakresie funkcjonowania fizycznego – średnia [95% CI]		-5,30 [-11,97; 1,37] N=41	7,86 [1,79; 13,92] N=42	13,15 [5,23; 21,08]	Bd

[^]oceniana na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (za pomocą punktacji gdzie 0 oznacza normalny, nienaruszony staw, 45- całkowite uszkodzenie stawu) względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. ^{^^}oceniana na podstawie skali *Colorado Adult Joint Assessment Scale* (ostateczny wynik jest sumą ocen przeprowadzanych dla każdego z 6 stawów – kolana, nadgarstki, łokcie; im wyższy wynik tym większe uszkodzenie stawów) względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. [§]jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego oceniana na podstawie odpowiedniej domeny kwestionariusza Haemo-QoL-A, względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. MD-średnia różnica. Bd-brak danych. *Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej. **Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami, przedstawiona w publikacji referencyjnej.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa jest skuteczniejsze niż leczenie doraźne pod względem zmian w obrazie stawów jak i jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego [31].

Badanie Valentino i wsp. 2012 [39]–[41]

Użycie oktokogu alfa (dawka leku przypadająca na jedno wstrzyknięcie, mediana liczby zużytych jednostek na rok) [39]–[41]

W okresach obserwacji poszczególnych faz badania, mediana i zakres dawki oktokogu alfa przypadającej na jedno wstrzyknięcie, wyniosły odpowiednio:

- dla terapii doraźnej: 30,7 j.m./kg (zakres: 5,1; 119,4),
- dla standardowej terapii profilaktycznej: 31,4 j.m./kg (zakres: 11,8; 80,9),
- dla terapii profilaktycznej dostosowanej farmakokinetycznie: 43,0 j.m./kg (zakres: 13,0; 107,1) [39]–[41].

Mediana rocznego zużycia oktokogu alfa nie różniła się znacząco pomiędzy grupami stosującymi terapię profilaktyczną: 5768,2 j.m./kg [IQR: 1697,4] dla profilaktyki standardowej oraz 5197,8 j.m./kg [IQR: 5005,1] dla profilaktyki dostosowanej farmakokinetycznie. Mediana rocznego zużycia oktokogu alfa była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,0001$) podczas stosowania terapii doraźnej niż podczas stosowania terapii profilaktycznej (2152,2 j.m./kg [IQR 1940,0] vs 5733,3 j.m./kg [IQR 2929,5] na rok) [39]–[41].

Profil farmakokinetyczny [39]–[41]

Tabela 63. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa; populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].

Punkt końcowy	Ref.	Wiek ≥14 lat		Wiek <14 lat
		Populacja ITT, N=65 średnia (SD)	Populacja PP, N=57 średnia (SD)	Populacja ITT i PP, N=6 średnia (SD)
t_{1/2} [godz.]	[39]	13,91 (5,07)	13,95 (5,30)	14,66 (5,21)
IR [j.m./dL *j.m./kg]		1,81* (0,41)	1,85* (0,40)	1,49 (0,27)
CL [mL/(godz.*kg)]		3,89 (1,21)	3,91 (1,18)	5,17 (1,94)

t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). CL – klirens (ang. *clearance*). ITT – populacja ITT. PP – populacja zgodna z protokołem. *Średnia geometryczna. Wartości podane w publikacji referencyjnej [39].

Przeprowadzona analiza wykazała zbliżone wartości ocenianych parametrów farmakokinetycznych (okresu półtrwania, średniego przyrostowego stopnia poprawy oraz klirensu) pomiędzy grupami ITT oraz PP pacjentów w wieku powyżej 14 lat. W grupie pacjentów młodszych (poniżej 14. roku życia), którzy stanowili zarówno populację ITT, jak i populację zgodną z protokołem (PP) parametry farmakokinetyczne były nieco wyższe niż w populacji starszych pacjentów, jednakże obserwowane różnice mogły wynikać z odmiennego metabolizmu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 14. roku życia w porównaniu z osobami dorosłymi [39]–[41].

Tabela 64. Skuteczność oktokogu alfa pod względem porównania rocznych wskaźników krwawień (ang. *annualized bleeding rate; ABR*); populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].

Punkt końcowy	Ref.	Mediana (IQR)								
		Wszystkie epizody krwawienia			Krwawienia spontaniczne			Krwawienia związane z urazami		
		Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów	Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów	Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów
Populacja ITT; N=66										
Terapia doraźna	[39]	43,9 (21,9)	38,3 (24,8)	3,9 (9,7)	32,2 (23,6)	29,8 (24,1)	2,0 (6,1)	11,5 (17,2)	7,9 (15,5)	0,0 (2,1)
Terapia profilaktyczna		1,1 (4,9)*	1,0 (4,1)*	0,0 (0,0)*	0,0 (2,1)*	0,0 (2,0)*	0,0 (0,0)*	0,0 (2,0)*	0,0 (1,0)*	0,0 (0,0)*
% redukcji		99,4 (13,4) *	97,5 (14,6) *	100,0 (2,7)*	100,0 (7,8)*	100,0 (7,6)*	ND	98,7 (17,8)*	100,0 (16,4)*	ND
Populacja PP (zgodna z protokołem); N=53										
Terapia doraźna	[39]	44,0 (20,8)	38,7 (24,8)	4,0 (11,9)	32,0 (26,8)	29,8 (23,2)	2,0 (6,1)	11,5 (17,2)	8,1 (15,6)	0,0 (2,1)
Terapia profilaktyczna		1,0 (4,1)*	1,0 (2,1)*	0,0 (0,0)*	0,0 (1,9)*	0,0 (1,0)*	0,0 (0,0)*	0,0 (1,0)*	0,0 (1,0)*	0,0 (0,0)*

Punkt końcowy	Ref.	Mediana (IQR)								
		Wszystkie epizody krwawienia			Krwawienia spontaniczne			Krwawienia związane z urazami		
		Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów	Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów	Wszystkie krwawienia	Krwawienia do stawów	Krwawienia nie do stawów
% redukcji		98,1 (6,3)*	97,9 (6,0)*	100,0 (0,0)*	100,0 (5,4)*	100,0 (3,9)*	ND	100,0 (12,1)*	100,0 (12,1)*	ND

ND – nie określono. IQR – rozstęp kwartyłowy (ang. *interquartile range*). *Wartość $p < 0,0001$ dla różnicy pomiędzy terapią doraźną i terapią profilaktyczną, podana w publikacji referencyjnej [39].

W badaniu Valentino i wsp. 2012 [39] porównywano wskaźniki ABR w populacji pacjentów stosujących standardową terapię profilaktyczną oraz terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi transformowanymi wskaźnikami ABR dla dwóch terapii profilaktycznych: 1,6 (SD=1,2) w grupie 32 pacjentów leczonych standardową terapią standardową, oraz 1,9 (SD=1,1) w grupie 34 pacjentów leczonych terapią profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie ($p=0,2588$; populacja ITT). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic dla mediany wskaźników ABR w powyższych grupach: 1,0 [IQR: 3,5] dla standardowej oraz 2,0 [IQR: 6,9] dla dostosowanej farmakokinetycznie terapii profilaktycznej ($p=0,1467$; populacja ITT) [39].

W trakcie leczenia doraźnego oktokożem alfa, u 66 pacjentów odnotowano 1 640 epizodów krwawienia, natomiast 104 krwawienia wystąpiły u 19 pacjentów z 32 osób w trakcie standardowego leczenia profilaktycznego, a 141 krwawień u 25 pacjentów z 34 osób w czasie terapii profilaktycznej dostosowanej farmakokinetycznie. Żaden z pacjentów w trakcie leczenia doraźnego oktokożem alfa nie był wolny od epizodów krwawienia przez okres 6 miesięcy, podczas gdy 13 pacjentów z grupy stosującej standardowe leczenie profilaktyczne i 9 osób z grupy stosującej terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie (ogólnie 33,3% pacjentów) nie doświadczyło żadnego krwawienia w okresie 12-miesięcy trwania leczenia profilaktycznego [39].

Tabela 65. Skuteczność hemostatyczna oktokożu alfa oraz liczba wstrzyknięć leku potrzebnych do zatrzymania krwawienia; populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39].

Punkt końcowy	Ref.	Terapia doraźna		Standardowa profilaktyka		Profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie		Jakkolwiek profilaktyka	
		ITT, n=66	PP, n=53	ITT, n=32	PP, n=30	ITT, n=34	PP, n=23	ITT, n=66	PP, n=53

Punkt końcowy		Ref.	Terapia doraźna		Standardowa profilaktyka		Profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie		Jakakolwiek profilaktyka	
			ITT, n=66	PP, n=53	ITT, n=32	PP, n=30	ITT, n=34	PP, n=23	ITT, n=66	PP, n=53
Odsetek epizodów krwawienia zatrzymanych następująca liczbą wstrzyknięć:	1	[39]	72,0	71,1	73,1	74,2	64,7	63,5	68,1	68,6
	2		17,1	18,2	12,9	7,6	26,6	29,7	21,1	19,3
	3		7,9	7,9	4,3	6,1	3,6	2,7	3,9	4,3
	≥4		3,1	2,8	9,7	12,1	5,0	4,1	6,9	7,9
Odsetek epizodów krwawienia w których skuteczność hemostatyczna oceniono jako:	Doskonałą		32,7	-	41,9	-	23,7	-	31,0	-
	Dobrą		56,4	-	40,9	-	54,0	-	48,7	-
	Dostateczną		10,0	-	17,2	--	7,9	-	11,6	-
	Nieskuteczną		0,2	-	0,0	-	14,4	-	8,6	-
	Brak danych		0,8	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-

ITT – populacja ITT. PP – populacja zgodna z protokołem.

Jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz HR-QoL) [39]

Pacjenci w wieku ≥ 14 lat (n=57) zostali poproszeni o ocenę zmian jakości życia w związku z zastosowaną terapią poprzez wypełnienie kwestionariusza HR-QoL. Nie odnotowano różnic pomiędzy wynikami uczestników badania stosujących profilaktykę standardową i profilaktykę dostosowaną farmakokinetycznie, natomiast pacjenci stosujący terapię profilaktyczną odnotowali istotną statystycznie poprawę pod względem odczuwania fizycznego bólu (4,1; $p=0,0007$) oraz całościowej komponenty testu dotyczącej aktywności fizycznej (3,6; $p=0,0002$) w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doraźną [39].

Liczba występujących krwotoków oraz krwotoków do stawów [41]

W trakcie 6-miesięcznej fazy terapii doraźnej u pacjentów łącznie wystąpiło 1351 epizodów krwawienia, spośród których 1164 było krwawieniami do stawów. Siedemdziesiąt siedem krwotoków (w tym 55 krwawień do stawów) wystąpiło u pacjentów stosujących standardową terapię profilaktyczną, a 75 krwotoków (w tym 72 krwawień do stawów) w grupie pacjentów stosujących terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie. Różnice w liczbie występujących krwawień i krwawień do stawów pomiędzy pacjentami stosującymi terapię profilaktyczną a pacjentami stosującymi terapię doraźną były istotne statystycznie ($p<0,0001$) [41].

Badanie o akronimie POTTER [42]–[43]

Tabela 66. Skuteczność oktokogu alfa; populacja w wieku 12–25 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie POTTER [42]–[43].

Punkt końcowy		Ref.	Terapia profilaktyczna n=14	Terapia doraźna n=11
Długość okresu obserwacji, lata; Mediana [zakres]			5,4 [4,0; 6,0]	5,7 [5,0; 6,0]
Liczba epizodów krwawienia do stawów	Średnia [^] (SD)		2,0 (2,0)	16,6 (12,4)
	Mediana [^] [zakres]		1,1 [0,2; 5,6]	14,2 [2,4; 48,6]
Wskaźnik ABR dla krwawień do stawów	Obserwowany		1,97	16,80
	Oszacowany w modelu [95% CI]		1,92 [1,2; 3,2]	16,05 [10,2; 25,3]
Liczba wszystkich epizodów krwawienia	Średnia (SD)		2,6 (2,2)	19,5 (15,0)
	Mediana [zakres]		2,1 [0,2; 6,8]	15,6 [6,0; 60,8]
Wskaźnik ABR dla wszystkich epizodów krwawienia	Obserwowany		2,54	19,77
	Oszacowany w modelu [95% CI]		2,47 [1,6; 3,8]	19,14 [12,2; 30,1]
Stawy docelowe*	Liczba pacjentów (%)		2 (14,3)	9 (81,8)
	Średnia liczba przypadająca na pacjenta (całkowita liczba)		0,14 (2)	1,64 (18)
Wynik ortopedycznej oceny stawów w skali ang. <i>Orthopaedic Joint Score</i> – ocena bólu i badanie fizyczne, średnia (SD)	Przed terapią		3,2 (3,3)	5,4 (3,0)
	Podczas ostatniej wizyty [#]		3,0 (2,4)	8,8 (4,4)
	Zmiana względem wartości początkowej	[42]	-0,2 (3,4)	+3,6 (4,8)
Wynik oceny stawów w skali radiologicznej Petterssona**, średnia (SD)	Przed terapią		4,3 (4,5)	3,3 (4,9)
	Podczas ostatniej wizyty ^{##}		5,5 (4,9)	5,7 (6,7)
	Zmiana względem wartości początkowej		+1,2 (1,6)	+2,3 (2,1)
Całkowite średnie zużycie rFVIII-FS [j.m./kg/rok]	Średnia (SD)		3795,8 (1030,7)	1367,7 (1330,1)
	Mediana		3998,0	786,4
	Zakres		887,8; 4858,0	432,3; 4305,1
Średnia liczba dni bez wykonywania codziennych aktywności (w przeliczeniu na rok na pacjenta)			10,6	43,0
Roczny wskaźnik krwawień do stawów dla pacjentów w wieku 12–25 lat; %	0		0%	0%
	>0–1		50%	0%
	>1–2		21,4%	0%
	>2–5		14,3%	9,1%
	>5–10		14,3%	27,3%
	>10		0%	63,6%

[^]Liczba epizodów na rok na pacjenta. ABR – roczny wskaźnik krwawień, (ang. *annualised bleeding rate*). SD-odchylenie standardowe, rFVIII-FS-rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w formułacji sacharozowej.*Stawy, w których wystąpiło krwawienie ≥ 3 razy w ciągu kolejnych 6 miesięcy. **Wynik w skali Petterssona dostępny był dla 20 pacjentów (11 pacjentów otrzymujących wtórne leczenie profilaktyczne, 9 pacjentów leczonych doraźnie). #-średni czas (SD), który upłynął od początku badania wynosił: 5,3 (0,6) lat w przypadku leczenia profilaktycznego; 5,6 (0,5) lat w przypadku leczenia doraźnego dla grupy wiekowej 12–25 lat ##- średni czas (SD), który upłynął od początku badania wynosił: 4,8 (1,3) lat w przypadku leczenia profilaktycznego; 5,1 (1,8) lat w przypadku leczenia doraźnego, dla grupy wiekowej 12–25 lat.

Przeprowadzona analiza wykazała, że wśród pacjentów z hemofilią A stosujących terapię profilaktyczną z zastosowaniem oktokogu alfa ogólny roczny wskaźnik krwawień oraz roczny wskaźnik krwawień do stawów jest istotnie statystycznie niższy niż w grupie pacjentów stosujących terapię doraźną (odpowiednio 1,97 vs 16,80 dla krwawień do stawów oraz 2,54 vs 19,77 dla krwawień ogólnych) ($p < 0,01$). U 50% pacjentów, z grupy w wieku 12–25 lat stosujących leczenie profilaktyczne, obserwowano występowanie średnio 1 krwawienia do stawów w ciągu roku. Ogólnie u 12 pacjentów (w wieku 12–25 lat) stosujących leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów, podczas gdy brak krwawień do stawów obserwowano tylko u 2 pacjentów leczonych doraźnie ($p < 0,001$) [42].

Jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz EQ-5D, SF-36, Haemo-QoL-A) [42]

Wyniki z zakresu jakości życia związanej ze zdrowiem zostały przedstawione w formie wykresów co uniemożliwiło wyekstrahowanie i zaprezentowanie danych liczbowych dla tego punktu końcowego w niniejszej analizie klinicznej. Ogółem, pacjenci stosujący terapię profilaktyczną raportowali lepsze wyniki poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocenianej za pomocą wszystkich trzech kwestionariuszy – EQ-5D, SF-36 i Haemo-QoL-A) w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doraźną. Przestrzeganie zaleceń schematu leczenia profilaktycznego (wśród pacjentów w wieku 12–25 lat) utrzymywało się na średnim poziomie wynoszącym 97% (mediana–97%; zakres: 74–108%) [42].

Badanie Martinowitz i wsp. 2011 [44]

Profil farmakokinetyczny [44]

Autorzy niniejszej analizy klinicznej przedstawili w formie tabelarycznej parametry farmakokinetyczne uzyskane dla pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia rAHF-PFM (produkt leczniczy Advate®), nie przedstawiając wyników dla preparatu N8®, który nie stanowił komparatora wobec analizowanej interwencji.

Tabela 67. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Martizowitz i wsp. 2011 [44].

Punkt końcowy	Ref.	Preparat Advate, N=20	
		Średnia (SD)	[zakres]
IR [(j.m./mL)/(j.m./kg)]	[44]	0,019 (0,003)	[0,016; 0,025]
AUC [godz.*j.m./mL]		13,03 (4,25)	[6,72; 26,28]
$t_{1/2}$ [godz.]		11,19 (3,51)	[5,70; 22,11]
Całkowity CL [mL/godz.]		307,0 (100,2)	[102,7; 543,6]
CL normalizowany wagowo [mL/godz./kg]		4,17 (1,20)	[1,90; 7,45]

Punkt końcowy	Ref.	Preparat Advate, N=20	
		Średnia (SD)	[zakres]
AUC _{0-tn} [godz.*j.m./mL]		12,15 (3,29)	[6,57; 21,16]
C _{max} [j.m./mL]		1,02 (0,13)	[0,88; 1,34]
MRT [godz.]		15,79 (4,74)	[7,99; 29,51]
C ₍₀₎ [j.m./mL]		1,11 (0,15)	[0,90; 1,50]
Całkowite V _d [ml]		4466 (801,7)	[3032; 6385]
V _d normalizowany wagowo [ml/kg]		61,31 (7,90)	[38,67; 78,25]
Całkowite V _z [ml]		4556 (826,6)	[3138; 6692]
V _z normalizowany wagowo [ml/kg]		62,57 (8,20)	[41,37; 83,07]

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} - okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT - średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji w stanie stabilnym (ang. *volume of distribution at steady state*). V_z – objętość dystrybucji w fazie terminalnej (ang. *volume of distribution based on the terminal phase*). AUC – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*). AUC_{0-tn} – parametr AUC mierzony od czasu 0 do ostatniego wykrywalnego stężenia we krwi. C_{max} – szczytowe stężenie w osoczu. C₍₀₎ – stężenie w osoczu w czasie 0. rFVIII-FS – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w formułacji sacharozowej. Wartości podane w publikacji referencyjnej [44].

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU >7 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

W badaniu **Abshire i wsp. 2000** [26] 58 spośród 71 pacjentów włączonych do faz II/III badania raportowało wystąpienie łącznie 249 działań niepożądanych podczas terapii oktokogiem alfa w formułacji sacharozowej (rFVIII-FS, produkt leczniczy Kogenate Bayer®). Dwadzieścia cztery spośród tych działań niepożądanych (u 13 pacjentów) oceniono jako powiązane z zastosowanym leczeniem, zaliczono do nich: miejscowe reakcje skórne (n=3), wysypkę (n=3), wysypkę ze świądem (n=2), pocenie się (n=2), zaburzenia smaku (n=2), ból w klatce piersiowej (n=1), biegunkę (n=1), hiperestezję (n=1), nadciśnienie (n=1), lipotymię (n=1), świąd (n=1), katar (n=1), złe samopoczucie (n=1), nadaktywność gruczołów łojowych (n=1) oraz szczypanie twarzy (n=1). U jednego pacjenta z Ameryki Północnej wystąpiło kołatanie serca (które ustąpiło po podaniu leków przeciwbólowych), które sklasyfikowano jako poważne działanie niepożądane. Żaden z pacjentów nie wymagał przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (ocena na podstawie testu Bethesda przez 24 miesiące; ≥06 BU), z wyjątkiem jednego pacjenta z Europy, u którego stwierdzono szczytowe miano inhibitorów na poziomie 1,6 BU [26].

Tabela 68. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; populacja w wieku 12–60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Powell i wsp. 2007 [27].

Punkt końcowy	Ref.	Oktokog alfa jako komparator dla niskich dawek BAY 79-4980, N=12 n (%)	Oktokog alfa jako komparator dla wysokich dawek BAY 79-4980, N=13 n (%)	Oktokog alfa, ogółem * N=25* n (%)

Punkt końcowy	Ref.	Oktokog alfa jako komparator dla niskich dawek BAY 79-4980, N=12 n (%)	Oktokog alfa jako komparator dla wysokich dawek BAY 79-4980, N=13 n (%)	Oktokog alfa, ogółem * N=25* n (%)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	[27]	1 (8%)	2 (15%)	3* (12%*)
Uraz kończyn		0 (0%)	1 (8%)	1*(4%*)
Podwyższony poziom trójglicerydów		0 (%)	1 (8%)	1*(4%*)
Ból gardła i krtani		1 (8%)	0 (0%)	1*(4%*)

BAY 79-4980- pegylowany oktokog alfa w formułacji sacharozowej. n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych w publikacji referencyjnej.

Wśród uczestników badania **Powell i wsp. 2007** [27], którzy stosowali rekombinowany czynnik krzepnięcia rFVIII-FS (produkt leczniczy Kogenate Bayer®) odnotowano łącznie 3 przypadki wystąpienia działań niepożądanych: ból gardła i krtani (n=1), uraz kończyn (n=1) oraz podwyższony poziom trójglicerydów we krwi (n=1), jednakże tylko podwyższony poziom trójglicerydów został oceniony przez lekarza prowadzącego jako możliwie związany z zastosowanym leczeniem. Żadne z raportowanych działań niepożądanych nie zostało ocenione jako ciężkie lub poważne. Ponadto, u żadnego pacjenta nie obserwowano pojawienia się inhibitorów czynnika VIII w trakcie trwania badania [27].

W badaniu **Tarantino i wsp. 2004** [28] odnotowano łącznie 877 przypadków wystąpienia działań niepożądanych u 101 ze 108 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa. Większość działań niepożądanych była związana z wystąpieniem urazu, współwystępującą łagodną postacią infekcji dróg oddechowych lub powikłaniami wynikającymi z hemofilii A. Dziesięć (1%) przypadków działań niepożądanych u 6 pacjentów oceniono jako ciężkie, jednak żaden nie był związany z zastosowanym leczeniem i żaden nie prowadził do poważnych następstw zdrowotnych lub śmierci [28].

Spośród 867 łagodnych/umiarkowanych działań niepożądanych, 19 (u 7 pacjentów) zostało ocenione przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem (12 możliwie związanych oraz 7 prawdopodobnie związanych ze stosowaniem oktokogu alfa). Były to: zaburzenia smaku (n=3), ból głowy (n=2), gorączka (n=1), biegunka (n=1), zawroty głowy (n=3), uderzenia gorąca (n=2), ból nadbrzusza (n=1), ból w klatce piersiowej (n=1), skrócenie oddechu (n=1), pocenie się (n=1), nudności (n=1), dreszcze (n=1) oraz swędzenie (n=1) [28].

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28] nie odnotowano rozwinięcia inhibitora czynnika krzepnięcia VIII o wysokim stężeniu w ciągu 117 dni (mediana) ekspozycji na oktokog alfa. U jednego z pacjentów po 26 dniach ekspozycji oznaczono miano inhibitora FVIII na poziomie 2,0 BU, jednak pacjent nie wykazywał żadnych klinicznych objawów

rozwoju inhibitora. Pomimo to, pacjent został wykluczony z badania z powodu braku możliwości kontynuowania założeń profilaktycznej terapii z zastosowaniem oktokoгу alfa [28].

Tabela 69. Profil bezpieczeństwa oktokoгу alfa; ciężkie działania niepożądane; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu SPINART [29]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Terapia profilaktyczna N=42	Terapia doraźna N=42	
Ciężkie działania niepożądane – n (%)	[31]	9 (21,4%)	11 (26,2%)	
Poszczególne ciężkie działania niepożądane – n (%)				
Anemia	[31]	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Stulejka		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Krwotok dootrzewnowy		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Krwiak przestrzeni zaotrzewnowej		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Zęby zatrzymane		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Zapalenie wyrostka robaczkowego		2 (4,8%)	1 (2,4%)	
Infekcje związane ze stosowanymi urządzeniami		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Ropień okołomigdałkowy		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Torbiel włosowa		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Złamanie kości strzałkowej		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Złamanie kości ramiennej		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Uraz łokotki		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Rana kłuta		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Złamanie kości piszczelowej		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Odwodnienie		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Krwawienie do stawów		0 (0,0%)	2 (4,8%)	
Przykurcz stawu		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Blokada stawu		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Zmniejszenie zakresu ruchu w stawie		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Krwawienie do mięśni		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Zapalenie kości i stawów		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Migrena		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Myśli samobójcze		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Zapalenie żołądki i napletka penisa		0 (0,0%)	1 (2,4%)	
Krwiak		1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Inne niż ciężkie działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ – n (%)			11 (26,2%)	28 (66,7%)

n-liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Okres obserwacji: od randomizacji do 37 miesiąca trwania badania.

Tabela 70. Profil bezpieczeństwa oktokoгу alfa; inne niż ciężkie działania niepożądane; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu SPINART [29]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Terapia profilaktyczna N=42	Terapia doraźna N=42
Poszczególne inne niż ciężkie działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ – n(%)			
Próchnica zębów	[31]	0 (0,0%)	3 (7,1%)
Niestrawność		0 (0,0%)	3 (7,1%)
Ból zębów		3 (7,1%)	2 (4,8%)
Gorączka		1 (2,4%)	5 (11,9%)
Grypa		2 (4,8%)	7 (16,7%)
Zapalenie nosogardzieli		2 (4,8%)	7 (16,7%)
Zapalenie gardła		0 (0,0%)	3 (7,1%)
Infekcje górnego układu oddechowego		1 (2,4%)	3 (7,1%)
Niedobór witaminy D		0 (0,0%)	3 (7,1%)
Ból stawów		5 (11,9%)	5 (11,9%)
Ból pleców		0 (0,0%)	4 (9,5%)
Bóle mięśni		3 (7,1%)	1 (2,4%)
Ból głowy		2 (4,8%)	7 (16,7%)
Kaszel		0 (0,0%)	3 (7,1%)
Ból gardła		0 (0,0%)	3 (7,1%)
Nadciśnienie		0 (0,0%)	3 (7,1%)

n-liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Okres obserwacji: od randomizacji do 37 miesiąca trwania badania.

W badaniu o akronimie SPINART [29]–[38] 29 pacjentów (69%) z grupy stosującej doraźną terapię oktokoگiem alfa oraz 17 pacjentów (41%) z grupy stosującej terapię profilaktyczną doświadczyło wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego. Większość działań niepożądanych w obydwu grupach miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i występowała u $\leq 5\%$ pacjentów. Dziesięć ciężkich działań niepożądanych wystąpiło u 8 (19%) pacjentów z grupy stosującej terapię doraźną, a 5 ciężkich działań niepożądanych wystąpiło u 3 (7%) pacjentów stosujących terapię profilaktyczną, jednak żadne z tych działań niepożądanych nie zostało ocenione przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem. Podczas leczenia nie odnotowano żadnego zgonu, u żadnego z pacjentów nie doszło również do rozwinięcia inhibitora czynnika krzepnięcia VIII [29]–[38].

Tabela 71. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; populacja w wieku 7–65 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].

Punkt końcowy		Ref.	Terapia doraźna N=73	Standardowa terapia profilaktyczna N=32	Terapia profilaktyczna dostosowana farmakokinetycznie N=34
Ciężkie działania niepożądane – n (%)			7 (9,6%)	2 (6,3%)	3 (8,8%)
Poszczególne ciężkie działania niepożądane – n (%)	Inhibicja czynnika VIII	[40]	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
	Ból brzucha		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nudności		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ropień zęba		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zapalenie miazgi zębów		0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)
	Zapalenie wyrostka robaczkowego		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
	Zwichnięcie		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Artropatia krwawiączkowa		1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
	Zapalenie błony maziowej		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Bóle kończyn		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Lunatyzm		0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)
	Piasek w moczu		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Hospitalizacja		1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Inne niż ciężkie działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ – n (%)			18 (24,7%)	4 (12,5%)
Poszczególne inne niż ciężkie działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ – n (%)	Biegunka		4 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zespół jelita drażliwego		0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)
	Zapalenie nosogardzieli		6 (8,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Infekcje górnych dróg oddechowych		4 (5,5%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)
	BI stawów		0 (0,0%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)
	Ból głowy		4 (5,5%)	0 (0,0%)	3 (8,8%)
	Kaszel		0 (0,0%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)

^niepotwierdzone działanie niepożądane, stąd nie spełniało definicji występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII. n- liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Okres obserwacji: 4 lata i 5 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa w badaniu **Valentino i wsp. 2012** [39]–[41] oceniano w grupie 73 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Łącznie w tej grupie pacjentów odnotowano wystąpienie 200 działań niepożądanych u 44 pacjentów, spośród których 186 działań niepożądanych raportowanych u 41 pacjentów oceniono jako łagodne/umiarkowane działania niepożądane, a 19 jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem. Czternaście spośród wszystkich odnotowanych działań niepożądanych u 11 pacjentów oceniono jako ciężkie działania niepożądane, spośród których 1 (0,5%) mogło być związane z zastosowanym leczeniem. Nie wystąpił żaden zgon, ani żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu nie odnotowano rozwoju inhibitora FVIII [39]–[41].

Tabela 72. Profil bezpieczeństwa oktoko alfa; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką i umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie POTTER [42].

Punkt końcowy	Ref.	Wszyscy pacjenci N*=57	Terapia profilaktyczna N=29	Terapia doraźna N=28
Wszystkie działania niepożądane	[42]	42 (24 [^])	28 (13 [^])	14 (8 [^])
Poważne działania niepożądane		10 (8 [^])	7 (5 [^])	3 (3 [^])
Ból kostno-mięśniowy[#]		4	3	1
Wysypka, zaczerwienienie[#]		3	1	2 ^{&}
Kolka nerkowa[#]		3	2	1
Wypadek drogowy[#]		3	2	1
Objawy jelitowe[#]		3	2	1
Zaburzenia funkcji wątroby[#]		3	0	3
Nudności, niestrawność[#]		2	1	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego[#]		2	2	0
Endoproteza stawu kolanowego[#]		2	1	1

*Profil bezpieczeństwa w badaniu o akronimie POTTER oceniany bez podziału na grupy wiekowe pacjentów; [^]Liczba pacjentów, którzy raportowali działania niepożądane. [#]-działania niepożądane występujące u >1 pacjenta. &- łagodna wysypka na skórze dolnych kończyn, była jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym mogącym być związanym z zastosowanym leczeniem.

Tylko jedno spośród odnotowanych działań niepożądanych zostało ocenione jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem – przypadek łagodnej wysypki u jednego z pacjentów stosujących terapię doraźną. Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, w tym rozwoju inhibitora FVIII. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu działań niepożądanych [42].

W badaniu **Martinowitz i wsp. 2011** [44] u 8 pacjentów (34,8%) odnotowano łącznie 20 działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie, jak również żadne z działań niepożądanych nie było powodem wycofania się pacjenta z udziału w badaniu. Wszystkie raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym nasileniem. Trzech pacjentów stosujących preparat Advate[®] (oktoko alfa) doświadczyło łagodnej miejscowej reakcji skórnej w miejscu wstrzyknięcia, ponadto u trzech pacjentów odnotowano wystąpienie epizodu krwawienia, jednak zostały one zakwalifikowane jako związane z zasadniczą chorobą czyli hemofilią A. Sześciu pacjentów raportowało wystąpienie łącznie 7 epizodów krwawienia (trzech przed podaniem produktu leczniczego Advate[®] i czterech w okresie do 48 godzin od podania produktu leczniczego Advate[®]). U żadnego z pacjentów nie odnotowano rozwoju inhibitora FVIII podczas pomiarów wykonywanych podczas ostatniej, czwartej wizyty kontrolnej [44].

5.5. ZESTAWIENIE DANYCH DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA NA PODSTAWIE PRZEPROWADZONEJ OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFMOROKTOKOGU ALFA I OKTOKOGU ALFA W POPULACJI PACJENTÓW W WIEKU DO 12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII A

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego efmoroktokogu alfa względem komparatora – oktokogu alfa, w ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o przedstawieniu zestawienia danych z poszczególnych badań dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych. Zestawienie danych w formie tabelarycznej opracowano dla badań dotyczących populacji pediatrycznej (ze względu na fakt, że badania oceniające efektywność kliniczną komparatora dotyczyły populacji pacjentów <6 roku życia, z badania KIDS A-LONG tam gdzie było to możliwe wyekstrahowano wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów w wieku do 6. roku życia, aby zapewnić jak największe podobieństwo analizowanych populacji). Pozostałe badania, które dotyczyły efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji mieszanej (dzieci w wieku powyżej 10 lat i dorośli) pacjentów z ciężką hemofilią A zostały przedstawione w zasadniczej części analizy. Ze względu na brak zgodności analizowanej w tych badaniach populacji z populacją wnioskowaną nie zostały uwzględnione w zestawieniu (w badaniu A-LONG dotyczącym efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa, w analizowanej populacji 164 pacjentów tylko 13 było w wieku poniżej 18 lat).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej oraz komparatora w zakresie wspólnych punktów końcowych dla populacji pediatrycznej pacjentów.

Tabela 73. Charakterystyka wspólnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) uwzględnionych w opracowanym zestawieniu danych, populacja pacjentów w wieku do 12. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.

Badanie/Punkt końcowy				
Skuteczność kliniczna				
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie ESPIRIT [25]		Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – średnia liczba epizodów krwawienia przypadających na jednego pacjenta w ciągu roku.		Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – średnia liczba epizodów krwawienia przypadających na jednego pacjenta w ciągu roku.		Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – brak dokładnej definicji punktu końcowego w publikacji referencyjnej.
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie ESPIRIT [25]		
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) do stawów - średnia liczba epizodów krwawienia do stawów przypadających na jednego pacjenta w ciągu roku.		Roczny wskaźnik krwawień (ABR) do stawów - średnia liczba epizodów krwawienia do stawów przypadających na jednego pacjenta w ciągu roku.		
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie ESPIRIT [25]		
Średnia dawka na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] w przeliczeniu na liczbę krwawień.		Średnia dawka na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg].		
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]	Badanie Bray i wsp. 1994 [46]	Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]	Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]	Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]
Liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania.	Liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania.	Liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania.	Liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania.	Liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania.
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po: 1., 2., 3., >1., ≤2., 4., >4. wstrzyknięciach leku.	Liczba epizodów krwawienia, dla których osiągnięto oczekiwaną odpowiedź na leczenie po 1. lub 2. wstrzyknięciach leku.	Liczba epizodów krwawienia, dla których hemostazę osiągnięto po 1. lub 2. wstrzyknięciach leku. Liczba epizodów krwawienia wymagająca więcej niż 1. wstrzyknięcie leku.	Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 1. lub 2. wstrzyknięciach leku.	Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po: 1., 2., 3., ≥4. wstrzyknięciach leku.
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]		
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia oceniana przez pacjenta za pomocą 4-stopniowej skali: doskonała (nagle zmniejszenie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin od pierwszego wstrzyknięcia), dobra (definitywna ulga w bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin po wstrzyknięciu, ale prawdopodobnie wymagające więcej niż 1 wstrzyknięcie po 24-48 godzin), umiarkowana (prawdopodobny niewielki korzystny efekt w ciągu około 8 godzin po pierwszym wstrzyknięciu, wymagające dodatkowych wstrzyknięć leku), brak odpowiedzi (brak poprawy lub pogorszenie stanu w ciągu około 8 godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku).		Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia oceniana przez lekarza lub rodzica/opiekuna za pomocą 4-stopniowej skali: znakomita; dobra (w Europie)/odpowiednia (w Ameryce Północnej); umiarkowana (w Europie)/częściowa (w Ameryce Północnej); brak odpowiedzi.		
Profil bezpieczeństwa				

Badanie/Punkt końcowy							
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie ASPIRE [18]–[24]		Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]		Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]	
Działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane.		Działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane.		Działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane.		Działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane.	
Ciężkie^ działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane.		Ciężkie działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane.		Ciężkie działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane.		Ciężkie działania niepożądane – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane.	
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]		Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]		Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]			
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem* - odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane, które prawdopodobnie mogło być związane z zastosowanym leczeniem.		Działania niepożądane związane z zastosowanymi leczeniem - odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane, które określono jako przynajmniej możliwe związane z zastosowanym leczeniem.		Działania niepożądane związane z zastosowanymi leczeniem - odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane, które określono jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z zastosowanym leczeniem.			
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]				Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]			
Ciężkie^ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem* – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem.				Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane, które określono jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z zastosowanym leczeniem.			
Badanie KIDS A-LONG [1]–[8]	Badanie ASPIRE [18]–[24]	Badanie ESPIRIT [25]	Badanie Bray i wsp. 1994 [46]	Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]	Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]	Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]	Rothschild i wsp. 1998 [50]
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem oceniany co 6 miesięcy na podstawie pozytywnego wyniku uzyskanego podczas testu Bethesda w modyfikacji Nijmegena (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) potwierdzony kolejnym testem po około 2–4 tygodniach.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem oceniany co 6 miesięcy na podstawie pozytywnego wyniku uzyskanego podczas testu Bethesda w modyfikacji Nijmegena (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) potwierdzony kolejnym testem po około 2–4 tygodniach.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) oceniany co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące w ciągu kolejnych 18 miesięcy, a następnie raz w roku.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem oceniany co 3 miesiące przy użyciu zmodyfikowanej metody Bethesda, potwierdzany w dwóch testach.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) oceniany podczas testu Bethesda w modyfikacji Nijmegena.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) oceniany podczas testu Bethesda w modyfikacji Nijmegena na początku badania, a następnie co każde 3–4 dni ekspozycji przez maksymalnie 20 dni ekspozycji, a następnie co każde 10 dni ekspozycji aż do 50 dnia ekspozycji lub co każde 3	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (poziom inhibitora oceniany podczas testu Bethesda w modyfikacji Nijmegena na początku badania, a następnie po 5 \pm 1, 10 \pm 1, 15 \pm 1 i 20 \pm 1 dni ekspozycji, po czym co każde 10 \pm 3 dni ekspozycji lub co każde 3 miesiące \pm 7 dni od ostatniego testu na obecność inhibitorów.	Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (poziom inhibitora $\geq 0,6$ jednostek Bethesda/ml) oceniany za pomocą klasycznego testu Bethesda.

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A



Badanie/Punkt końcowy							
						miesiące.	

^ciężkie działania niepożądane definiowano jako działania niepożądane, które: skutkowały śmiercią, stwarzały bezpośrednie ryzyko zgonu, wymagały hospitalizacji lub wydłużenia hospitalizacji, powodowały trwałe lub znaczne inwalidztwo/ niezdolność do pracy, powodowały powstanie wad wrodzonych u dzieci. # na powiązanie z zastosowanym leczeniem wskazywały czynniki takie jak: ponowne wystąpienie działania niepożądanego po kolejnym podaniu leku, rozsądna sekwencja czasowa pomiędzy podaniem leku a wystąpieniem działania niepożądanego, znany wzorzec reakcji na dany lek, wystąpienie poprawy po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawkowania, prawdopodobny biologiczny związek między lekiem a obserwowanym działaniem niepożądanym, brak alternatywnego wyjaśnienia wystąpienia działania niepożądanego.

Tabela 74. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej dla interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 12 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.

Punkt końcowy	Ref		Typ badania		Populacja		Okres leczenia i obserwacji		efmoroktokog alfa	oktokog alfa	
	[1], [7], [8] vs	[25]	Wieloośrodkowe badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	otwarte, wieloośrodkowe badanie z randomizacją	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	pacjenci w wieku do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A	28 tygodni vs	82,5 miesiąca		0,00 [0,0; 10,5]; N=35	Leczenie profilaktyczne
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – ogółem; mediana [zakres]	[1], [7], [8] vs	[25]	Wieloośrodkowe badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	otwarte, wieloośrodkowe badanie z randomizacją	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	pacjenci w wieku do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A	28 tygodni vs	82,5 miesiąca	0,00 [0,0; 10,5]; N=35	4,00 [bd] N=21	12,00 [bd] N=19
		[49]	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)			pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji (lub 3 lata)		4,83 [0,00–33,71] N=55	
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) do stawów - mediana [zakres]	[1]–[8] vs	[25]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs otwarte, wieloośrodkowe badanie z randomizacją		Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs pacjenci w wieku do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A		28 tygodni vs	82,5 miesiąca	0,00 [0,0; 6,3] N=35	1,00 [bd] N=21	5,50 [bd] N=19
Średnia dawka na jedno wstrzyknięcie [j.m./kg] - mediana [zakres] (średnia)	[1]–[8] vs	[25]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs otwarte, wieloośrodkowe badanie z randomizacją		Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs pacjenci w wieku do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A		28 tygodni vs	82,5 miesiąca	51,35 [13,90; 91,30] (48,06) N=35	26,9 [14;157] (31,7) N=21	26,3 [7; 208] (31,7) N=19
Liczba	[7]	[46]	Wieloośrodkowe,	wieloośrodkowe	Subpopulacja pacjentów	pacjenci z ciężką postacią	28	11 dni	38	810	

wszystkich epizodów krwawienia w trakcie trwania badania*; n	vs		badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, których mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia oktokoгу alfa wynosiła 10 miesięcy	tygodni vs	ekspozycji (mediana)	N=35	N=75
		[47]		wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII		≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)		1 178 N=61
		[48]		wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni		co najmniej 2 lata oraz co najmniej 20 dni ekspozycji		395 N=31
		[49]		wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		517 N=44
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 1. wstrzyknięciu leku; n (%)	[7] vs	[47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs	≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	29 (76,3%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	872* (74,0%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178
		[49]		wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		356 (68,9%) N=44 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 517

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A



Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 2 wstrzyknięciach leku; n (%)	[7] vs	[47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6 roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs	≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	7 (18,4%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	179* (15,2%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178
		[49]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		107 (20,7%) N=44 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 517
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po ≤2 wstrzyknięciach leku; n (%)	[7] vs	[46]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, których mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa wynosiła 10 miesięcy	28 tygodni vs	11 dni ekspozycji (mediana)	36 (94,7%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	745* (92,0%) N=75 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 810
		[47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII		≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)		1 051* (89,2%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178
		[48]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni		co najmniej 2 lata oraz co najmniej 20 dni ekspozycji		348 (88,0%) N=31 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 395
		[49]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło		463* (89,6%) N=44 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 517

			przypadków)			wcześniej	
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po >1 wstrzyknięciach leku; n (%)	[7] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs ≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	9 (23,7%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	127* (10,8%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178	
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po 3 wstrzyknięciach leku; n (%)	[7] vs [49]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs 75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej	1 (2,6%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	35 (6,8%) N=44 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 517	
Liczba epizodów krwawienia, które opanowano po ≥4 wstrzyknięciach leku; n (%)	[7] vs [49]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs 75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej	1* (2,6%)* N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	19 (3,7%) N=44 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 517	
Doskonała odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia; n (%)	[7] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs ≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	23 (60,5%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	683* (58%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178	
Dobra odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia; n (%)	[7] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs ≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	9 (23,7%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	389* (33%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178	
Umiarkowana odpowiedź na pierwsze	[7] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs populacja dzieci w wieku	28 tygodni vs ≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany	3 (7,9%) N=35 Liczba wszystkich	71* (6%) N=61 Liczba wszystkich epizodów	

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A



wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia; n (%)		badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	lek)	epizodów krwawienia: 38	krwawienia: 1 178
Brak odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie leku w stosunku do liczby epizodów krwawienia; n (%)	[7] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6 roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni vs ≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	0 (0,0%) N=35 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 38	3* (0,3%) N=61 Liczba wszystkich epizodów krwawienia: 1 178

bd-brak danych; *przedstawione wyniki dotyczące liczby wszystkich epizodów krwawienia, które wysąpiły w trakcie trwania badania należy interpretować z ostrożnością, ponieważ podane wartości w poszczególnych badaniach odnoszą się dla populacji pacjentów o różnych liczebnościach oraz do różnych okresów obserwacji, co stanowi główną przyczynę obserwowanych różnic.

Tabela 75. Zestawienie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa dla interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 12. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.

Punkt końcowy	Ref	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	efmoroktokog alfa	oktokog alfa
Działania niepożądane; n (%)	[8] vs [18] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) / wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badania KIDS A-LONG vs	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6 roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A / pacjenci w wieku do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG vs	28 tygodni / 23,9 tygodnia (mediana) czyli 51,1 skumulowanych tygodni (czyli 103 skumulowanych dni ekspozycji) włączając okres obserwacji z badania A-LONG	31 (88,6%) N=35 / 27 (44,3%) N=61	57 (93,4%*) N=61
	[49]	Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII			75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej
Działania niepożądane związane z	[8] vs [47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy,	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia,	28 tygodni vs	1 (2,9%) N=35	10 (16,4%) N=61

zastosowanym leczeniem; n (%)			otwarte, opisowe (seria przypadków) vs	grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs	wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII		badany lek		
		[49]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		8 (14,5%*) N=55
Ciężkie (ang. serious) działania niepożądane; n (%)	[8] vs	[47]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) / wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badania KIDS A-LONG vs	Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A / Pacjenci w wieku do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG vs	populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII	28 tygodni / 23,9 tygodnia (mediana) czyli 51,1 skumulowanych tygodni (czyli 103 skumulowanych dni ekspozycji) włączając okres obserwacji z badania A-LONG vs	≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)	4 (11,4%) N=35	7 (11,5%*) N=61
	[18] vs	[49]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej	6 (9,8%) N=61	28 (50,9%*) [^] N=55
Ciężkie (ang. serious) działania niepożądane związane z stosowanym leczeniem; n (%)	[8] vs	[49]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) vs Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A vs pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		28 tygodni vs 75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		0 (0,0%) N=35	16 (29,1%*) [^] N=55
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem	[8] vs / [18] vs	[25]	Wieloośrodkowe, badanie III fazy, otwarte, opisowe (seria przypadków) /	Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)	Subpopulacja pacjentów w wieku do 6. roku życia, wcześniej leczonych czynnikami krzepnięcia VIII, z ciężką postacią hemofilii A / pacjenci w wieku do 12. roku życia z ciężką	Pacjenci w wieku do 7 roku życia z ciężką postacią hemofilii	28 tygodni / 23,9 tygodnia (mediana) czyli 51,1 skumulowanych tygodni (czyli 103 skumulowanych	82,5 miesiąca	0 (0,0%) N=35	5* (12,8%*) N=39
									0 (0,0%) N=61	

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A



			wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badania KIDS A-LONG vs		postacią hemofilii, którzy ukończyli badanie KIDS A-LONG		dni ekspozycji włączając okres obserwacji z badania KIDS A-LONG vs		
	[46]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII, których mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa wynosiła 10 miesięcy		11 dni ekspozycji (mediana)		17 (23,9%) N=71
	[47]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		populacja dzieci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, nie leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII		≥2 lata (co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek)		9 (15,0%) N=60
	[48]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni		co najmniej 2 lata oraz co najmniej 20 dni ekspozycji		6 (19,3%*) N=31
	[49]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku <6 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej		16 (29,1%) N=55
	[50]		Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków)		pacjenci w wieku 0–43 miesięcy z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII		32 miesiące (mediana)		14 (28,0%) N=50

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^stosunkowo wysoki odsetek pacjentów, u których odnotowano występowanie ciężkich działań niepożądanych/ ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem może wynikać z prawie 3-krotnie dłuższego okresu leczenia i obserwacji w badaniu dotyczącym oktokoгу alfa [49] niż w badaniach dotyczących efmoroktokogu alfa [1]–[8] i [18]–[24].

Na podstawie przedstawionego zestawienia danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii efmoroktokogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 0 [1]–[8], podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień w trakcie leczenia oktokoгиem alfa była wyższa [25], [49] w analizowanych okresach obserwacji,
- podczas stosowania terapii efmoroktokogiem alfa mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów wynosiła 0 [1]–[8], podczas gdy obserwowana mediana rocznego wskaźnika krwawień do stawów w trakcie leczenia oktokoгиem alfa była wyższa [25] w analizowanych okresach obserwacji,
- w przypadku żadnego pierwszego wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie [1]–[8], podczas gdy brak odpowiedzi na leczenie raportowano dla 0,3% pierwszych wstrzyknięć oktokoгу alfa [47],
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko u jednego pacjenta (2,9%) stosującego efmoroktokog alfa [1]–[8], podczas gdy w trakcie leczenia oktokoгиem alfa większa ilość pacjentów (16,4% pacjentów w badaniu [47] i 14,5% pacjentów w badaniu [49]) doświadczyła działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego pacjenta leczonego efmoroktokogiem alfa nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [1]–[8], natomiast powyższe działania niepożądane raportowano u 29,1% pacjentów przyjmujących oktokoг alfa [49] (należy jednak zaznaczyć, że w badaniu [49] okres leczenia i obserwacji był prawie 3-krotnie dłuższy niż w badaniu [1]–[8]),
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie efmoroktokogiem alfa zarówno w zasadniczej części badania [1]–[8], jak i podczas długoterminowego leczenia [18] nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, podczas gdy w czasie terapii oktokoгиem alfa u części pacjentów obserwowano rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (12,8% pacjentów w badaniu [25], 23,9% pacjentów w badaniu [46], 15,0% pacjentów w badaniu [47], 19,3% pacjentów w badaniu [48], 29,1% pacjentów w badaniu [49], 28,0% pacjentów w badaniu [50]).

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności:

- 3 analizy post-hoc [51]–[53], [54], [55],
- 3 analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki badań: Kids A-LONG, A-LONG [56] lub Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE [57], [58],
- 1 retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej [59],
- 2 opisy przypadku [60], [61].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [51]–[53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61] wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (efmoroktokog alfa) podawanego dożylnie u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A, jak również możliwą przewagę efmoroktokogu alfa pod względem częstości dawkowania oraz przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku nad innymi czynnikami krzepnięcia krwi stosowanymi w leczeniu pacjentów z hemofilią A.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dziewięć badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII_{IFc}; efmotokrokog alfa) - badania w postaci analizy *post-hoc* próby klinicznej o akronimie A-LONG [51]–[53], [54], [55], analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki z badań A-LONG i Kids A-LONG [56] lub A-LONG, Kids A-LONG i ASPIRE [57], [58], retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej [59] i dwa opisy przypadku [60], [61].

Wyniki uzyskane w zidentyfikowanej analizie *post-hoc* badania o akronimie A-LONG [51]–[53] sugerują, że: **stosowanie leczenia profilaktycznego efmoroktokogiem alfa może pozwolić na ograniczenie częstość wstrzyknięć leku w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII przy równoczesnym utrzymaniu niskiego wskaźnika częstości krwawień** (obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie mediany

rocznego wskaźnika krwawienia – ABR, w ostatnich 3 miesiącach stosowania efmoroktokogu alfa w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego przed rozpoczęciem badania w trakcie leczenia oktokogiem alfa) **oraz porównywalnego poziomu zużycia leku**. Ponadto, na podstawie symulacji schematów dawkowania autorzy przewidują, że znacznie większy odsetek pacjentów stosujących efmoroktokog alfa utrzyma stabilną aktywność czynnika krzepnięcia VIII na poziomie ≥ 1 j.m./dl w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII (oktokog alfa) [51]–[53].

Natomiast wyniki pozostałych zidentyfikowanych analiz *post-hoc* badania o akronimie A-LONG dowodzą między innymi, że czas do osiągnięcia aktywności leku na poziomie 1 j.m./dL, okres półtrwania leku oraz wyjściowe stężenie czynnika von Willebranda w osoczu stanowią ważne predyktory wskazujące na możliwość wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami efmoroktokogu alfa, a sama znajomość wyjściowego poziomu czynnika von Willebranda może być pomocna w określeniu częstości dawkowania efmoroktokogu alfa u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A [54]. Z kolei wydłużenie czasu utrzymywania się aktywności czynnika VIII na poziomie poniżej 1, 3 i 5 j.m./dl związane jest z wzrostem skłonności do krwawień – dlatego ważne jest utrzymywanie u pacjentów minimalnego poziomu aktywności czynnika VIII na poziomie co najmniej 1 j.m./dl w trakcie profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa [55].

Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności sugerują także, że pacjenci z ciężką postacią hemofilii A mogą utrzymać lub zwiększyć poziom aktywności fizycznej podczas leczenia efmoroktokogiem alfa przy równoczesnym zachowaniu niskich wskaźników częstości krwawień i zmniejszonej częstości wstrzyknięć leku w porównaniu do konwencjonalnych terapii [56]. Ponadto wykazano, że efmoroktokog alfa jest skuteczny i bezpieczny podczas terapii w celu utrzymania hemostazy w okresie okołoperacyjnym jak i w profilaktycznym leczeniu u pacjentów z hemofilią przed zabiegami chirurgicznymi [58]. Również u pacjentów, u których występują stawy docelowe, długoterminowe leczenie efmoroktokogiem alfa jest skuteczne w zapobieganiu krwawieniom do stawów docelowych [57].

Także wyniki retrospektywnego badania Berntop i wsp. 2016 [59] wskazują na potencjał efmoroktokogu alfa w zakresie polepszenia profilaktyki krwawień oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć leku przy porównywalnym zużyciu analizowanych preparatów (efmoroktokogu alfa – produkt leczniczy Elocta® oraz oktokogu alfa – produkt leczniczy Advate®), ze względu na obserwowany niższy klirens efmoroktokogu alfa w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi (oktokog alfa) [59]. Należy także zwrócić uwagę, że rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) może przyczyniać się do zmniejszenia miana inhibitorów czynnika VIII powstałych w trakcie wcześniejszego leczenia rekombinowanymi czynnikiem

krzepnięcia VIII [60]. Jak również, że terapia indukująca tolerancję immunologiczną efmoroktokogiem alfa jest skuteczna i bezpieczna u dzieci z hemofilią A, u których występują inhibitory czynnika VIII [61].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na wysoką skuteczność efmoroktokogu alfa – rFVIIIFc w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią typu A. Terapia profilaktyczna rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia krwi VIII, zapewniająca najlepszą skuteczność w zapobieganiu występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A, najczęściej stosowana jest w schemacie dożylnych wstrzyknięć 3-4 razy w tygodniu. **Interwencja wnioskowana – efmoroktokog alfa (rFVIIIFc), cechująca się przedłużonym okresem półtrwania wynikającym z zastosowania dodatkowej cząsteczki białka fuzyjnego, umożliwi rzadsze wstrzyknięcia leku (nawet raz w tygodniu), co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilią A.**

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC (EFMOROKTOKOG ALFA)

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję do spraw Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta® [67]

Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa; rFVIIIIFc) – produkt leczniczy Elocta®; zostały zawarte w publikacji referencyjnej do karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Elocta® [67].

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk twarzy, wysypkę, pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem, pieczenie i kłucie w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, tachykardię), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

U pacjentów z hemofilią A może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się

niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania podaną poniżej w tabeli obserwowano u łącznie 233 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A w badaniach klinicznych fazy III i w badaniu uzupełniającym. Całkowita liczba dni ekspozycji wynosiła 34 746 z medianą 129 (zakres 1-326) dni ekspozycji na pacjenta.

Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 76. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Elocta® w badaniach klinicznych [67].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia smaku	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie Uderzenia gorąca Angiopatia ¹	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból dolnej części brzucha	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśni Ból pleców Obrzęk stawów	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie Ból w klatce piersiowej Uczucie zimna Uczucie gorąca	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wynik dodatni na przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII ²	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niedociśnienie zabiegowe	Niezbyt często

¹ Pojęcie badacza: ból naczyniowy po wstrzyknięciu ELOCTA

² W 14. tygodniu jeden dorosły pacjent miał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, co pokrywało się z pojedynczym pomiarem neutralizujących przeciwciał o mianie 0,73 jednostek Bethesda/ml. Przeciwciała neutralizujących nie potwierdzono w powtórnym badaniu 18 dni później, a podczas kolejnych wizyt test był ujemny. W 14. tygodniu nastąpił wzrost klirensu (CL), który ustąpił w przebiegu dalszego leczenia rekombinowanym czynnikiem VIII Fc.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano u pacjentów wytwarzanie inhibitora czynnika VIII.

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi [67].

EMA [68]–[69]

Na stronach EMA odnaleziono streszczenie dla społeczeństwa – EPAR dotyczący stosowania produktu leczniczego Elocta® [68] jak również podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®) [69]. W streszczeniu dla społeczeństwa dotyczącym efmoroktokogu alfa [68] wskazano, że podczas stosowania produktu leczniczego Elocta® może dojść do wystąpienia reakcji alergicznych (choć są one raczej rzadko obserwowane podczas leczenia efmoroktokogiem alfa) takich jak: obrzęk twarzy, pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, swędzenie całego ciała, ból głowy, niskie ciśnienie krwi, senność, nudności, niepokój i szybkie bicie serca. W niektórych przypadkach reakcje te mogą być bardzo nasilone. Istnieje również ryzyko rozwoju inhibitorów czynnika VIII, co powoduje przerwanie działania leku, a w konsekwencji utratę kontroli krwawienia [68]. Natomiast Autorzy planu zarządzania ryzykiem dla efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®) [69] wskazują, że ze względu na możliwość pojawienia się inhibitorów czynnika VIII podczas leczenia efmoroktokogiem alfa, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w zakresie wystąpienia inhibitorów. W przypadku pacjentów, u których stwierdzona zostanie obecność inhibitorów czynnika VIII należy rozważyć inne leczenie. Równocześnie Autorzy zwracają uwagę na potencjalne ryzyko wystąpienia podczas leczenia efmoroktokogiem alfa reakcji alergicznych oraz powikłań związanych z tworzeniem się zakrzepów [69].

Raporty FDA [70]

Na stronach FDA odnaleziono ulotkę informacyjną przedstawiającą najważniejsze informacje z zakresu dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elocta®. W wymienionym dokumencie Autorzy wskazują, że najczęściej występującymi (>0,5%) działaniami niepożądanymi podczas stosowania rFVIIIFc są bóle stawów, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle głowy i wysypka. Natomiast po wprowadzeniu produktu leczniczego Elocta® do obrotu odnotowano przypadki występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego. Dodatkowo możliwe jest wystąpienie u pacjentów reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji), należy wtedy natychmiast przerwać leczenie i zainicjować odpowiednie leczenie. Możliwy jest także rozwój inhibitorów czynnika VIII. W przypadku gdy nie osiągnięto spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli krwawienie

nie jest kontrolowane za pomocą odpowiedniej dawki leku, należy wykonać test pozwalający na oznaczenie stężenia inhibitora czynnika VIII [70].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc.

7.2. INNE DONIESIENIA DOTYCZĄCE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC

W ramach prowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie opracowane przez Powell i wsp. 2012 [11]–[12] stanowiące fazę I/IIa badania o akronimie A-LONG [8]–[17] w związku czym podane w nim dane dotyczące profilu bezpieczeństwa jaki i oceny profilu farmakokinetycznego [11]–[12] postanowiono przedstawić w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc.

W badaniu Powell i wsp. 2012 [11]–[12] pacjentów przydzielono do dwóch grup. Grupa I nazywana grupą niskiej dawki oraz grupa II nazwana grupa dawki wysokiej. W grupie I zastosowano 28 dniowy okres doboru uczestników (ang. *screening*) oraz eliminacji leku (ang. *wash out period*). Następnie pacjentom podawano rFVIII w dawce 25 j.m./kg przez okres 3 dni, potem rFVIII Fc przez 7 dni, po tym okresie następował okres obserwacji wynoszący 21 dni. W grupie drugiej również zastosowano analogiczny okres 28 dni, a następnie przez 4 dni pacjentom podawano rFVIII w dawce 65 j.m./kg, kolejne 10 dni rFVIII Fc w dawce 65 j.m./kg, po tym okresie następował okres obserwacji wynoszący 18 dni [11]–[12].

Tabela 77. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc; Powell i wsp. 2012 [11]–[12]

Punkt końcowy	Ref.	N=16	
		Okres leczenia rFVIII (produkt leczniczy Advate®)	Okres leczenia rFVIII Fc/ okres obserwacji
Całkowita liczba zgłoszonych działań niepożądanych	[11]	6	44
Całkowita liczba osób, u których wystąpiła przynajmniej 1 działanie niepożądane	–	5	11
Powiększone węzły chłonne	[12]	0	1

Punkt końcowy	Ref.	N=16	
		Okres leczenia rFVIII (produkt leczniczy Advate®)	Okres leczenia rFVIIIIFc/okres obserwacji
Tachykardia		0	1
Zaburzenia ucha		0	1
Światłowstręt		0	1
Nudności		0	1
Pęcherzyki w miejscu podania		0	1
Zmęczenie		0	1
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		1	0
Złe samopoczucie		0	1
Alergia na rośliny		1	1
Zapalenie nosogardzieli		0	3
Zakażenia górnych dróg oddechowych		0	1
Zmniejszenie stężenia potasu we krwi		0	1
Bóle stawów		0	1
Ból pleców		0	2
Artropatia krwotoczna		1	1
Napięcie mięśniowe		0	1
Ból w klatce piersiowej (ból mięśniowo-szkieletowe)		0	1
Bóle mięśni		1	2
Ból szyi		0	1
Bóle kończyn		1	0
Zawroty głowy		1	1
Zaburzenia smaku		0	2
Ból głowy		0	3
Hiperrefleksja		0	1
Parestezje		0	1
Dezorientacja		0	1
Bezsenna noc		0	1
Przekrwienie błony śluzowej nosa		0	1
Ból gardła		0	1
Wybroczyny		0	1
Uderzenia gorąca		0	1
Nadciśnienie		0	1

Profil farmakokinetyczny:

Tabela 78. Profil farmakokinetyczny; Powell i wsp. 2012 [11]–[12]

Parameter	Dawka: 25 j.m./kg (N=6)			Dawka: 65 j.m./kg (N=9)		
	Advate® Średnia* [95% CI]	rFVIIIFc Średnia* [95% CI]	Średnia* [95% CI]; wartość p	Advate® Średnia* [95% CI]	rFVIIIFc Średnia* [95% CI]	Średnia* [95% CI]; wartość p
C_{max} [j.m./dL]	75,5 [65,5; 87,1]	76,5 [64,9; 90,1]	1,01 [0,940; 1,09] (p=0,686)	175 [143; 215]	182 [146; 227]	1,04 [0,90; 1,20] (p=0,571)
AUC_{TNF} [h*j.m./dL]	1060 [822; 1360]	1660 [1300; 2120]	1,57 [1,38; 1,80] (p<0,001)	2270 [1670; 3070]	4280 [2960; 6190]	1,89 [1,61; 2,21] (p<0,001)
t_{1/2} [h]	10,5 [8,49; 12,9]	16,7 [13,8; 20,1]	1,59 [1,35; 1,87] (p<0,001)	10,8 [8,16; 14,2]	19,8 [14,3; 27,5]	1,84 [1,60; 2,12] (p<0,001)
MRT [h]	15,0 [12,2; 18,6]	23,9 [19,8; 28,9]	1,59 [1,35; 1,87] (p<0,001)	15,4 [11,7; 20,4]	28,5 [20,5; 39,6]	1,85 [1,61; 2,12] (p<0,001)
CL [mL/h/kg]	2,35 [1,80; 3,06]	1,49 [1,16; 1,92]	0,64 [0,56; 0,73] (p<0,001)	2,87 [2,12; 3,89]	1,52 [1,05; 2,20]	0,53 [0,45; 0,62] (p<0,001)
V_d [ml/kg]	35,5 [30,5; 41,3]	35,9 [30,4; 42,3]	1,01 [0,90; 1,14] (p=0,822)	44,5 [36,7; 54,1]	43,4 [38,2; 49,4]	0,98 [0,86; 1,10] (p=0,653)
IR [j.m./dL per j.m./kg]	3,05 [2,62; 3,54]	3,09 [2,61; 3,66]	1,01 [0,940; 1,09] (p=0,679)	2,70 [2,20; 3,31]	2,80 [2,24; 3,50]	1,04 [0,900; 1,20] (p=0,571)

IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji w stanie stabilnym (ang. *volume of distribution at steady state*). C_{MAX} – szczytowe stężenie w osoczu. *Średnia geometryczna.

Przeprowadzona analiza wykazała, że większość obserwowanych działań niepożądanych nie była związana z badanym lekiem. U żadnego z uczestników nie obserwowano przeciwciał anti-rFVIIIFc lub powikłania inhibitorem. Analiza profilu farmakokinetycznego wykazała, że rFVIIIFc w porównaniu z rFVIII charakteryzował: 1,54–1,70-krotnie dłuższy okres półtrwania, 1,49–1,56-krotnie niższy klirens oraz 1,48–1,56-krotnie wyższa całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa. rFVIII i rFVIIIFc charakteryzowało porównywalne maksymalne stężenia w surowicy. Podsumowując rFVIIIFc może zaoferować realne podejście terapeutyczne do uzyskania długotrwałej ochrony hemostatycznej i rzadszego dawkowania u pacjentów z hemofilią A [11]–[12].

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: charakterystyka produktu leczniczego Elocta® [67], streszczenie dla społeczeństwa – EPAR dotyczący stosowania produktu leczniczego Elocta® [68], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®) [69], ulotka informacyjna produktu leczniczego Elocta® odnaleziona na stronach FDA [70] oraz badanie opracowane przez Powell i wsp. 2012 [11]–[12] wykazały, że **rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa)**

charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa). Co więcej efmoroktokog alfa charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania, niższym klirensom oraz wyższą całkowitą ekspozycją ogólnoustrojową w porównaniu z oktokogiem alfa, przez co efmoroktokog alfa może zaoferować realne podejście terapeutyczne do uzyskania długotrwałej ochrony hemostatycznej i rzadszego dawkowania u pacjentów z hemofilią A. Do częstych zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono: bóle stawów i złe samopoczucie.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A. Odnaleziono:

- 3 metaanalizy [71]–[72], [73], [74],
- 1 analizę przedstawiającą modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) [75],
- 2 przeglądy systematyczne [76], [77],
- 1 raport HTA [78],
- 1 ocenę raportu HTA przeprowadzoną przez Agencję IQWiG [79].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [71]–[72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79] które dotyczyły zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię A.

W opracowaniu wtórnym Iorio i wsp. 2014 [71]–[72] oceniano skuteczność przy zastosowaniu porównania pośredniego rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc

(efmoroktokog alfa) i rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (oktokog alfa i moroktokog alfa) w populacji pacjentów z hemofilią A. Wyniki wykazały, że częstość wstrzyknięć była niższa w przypadku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa i moroktokog alfa), odpowiednio: 1,4–2,4 (mediana 2,0) razy/tydzień i 2,3–4 razy/tydzień. Średni wskaźnik krwawień w przeliczeniu na rok na pacjenta wyniósł 2,9 w przypadku rFVIII Fc oraz łączny wynik dla rFVIII (oktokog alfa i moroktokog alfa) wyniósł 4,8 krwawień ($p=0,003$). Przeprowadzona przez Autorów analiza symulacja wykazała, że stosowanie się do zaleceń lekarskich będzie o co najmniej 6–12 punktów procentowych większe podczas leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) niż wartości opisywane w literaturze dla konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII [71]–[72]. Również w analizie zbiorczej Iorio i wsp. 2015 [73] oceniano skuteczność przy zastosowaniu porównania pośredniego rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (nie podano nazw stosowanych substancji leczniczych) w populacji pacjentów z hemofilią A. Wyniki wykazały, że mediana tygodniowego wskaźnika zużycia leku była niższa dla efmoroktokogu alfa w porównaniu do wszystkich analizowanych rFVIII (o 14%–27%). Średnia roczna częstość krwawień była niższa podczas stosowania efmoroktokogu alfa w porównaniu do częstości krwawień obserwowanych w trzech badaniach dotyczących leczenia rFVIII i porównywalna względem raportowanych w pozostałych badaniach dotyczących rFVIII. Uzyskane w wyniku porównania pośredniego wyniki wskazują, że leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa może wiązać się ze zmniejszeniem czynnika konsumpcji przy zachowaniu podobnej lub mniejszej częstotliwości incydentów krwawienia w ciągu roku oraz mniejszej liczby wstrzyknięć w porównaniu do rFVIII.

Z kolei w opracowaniu Iorio i wsp. 2015 [75] przeprowadzono modelowanie wpływu potencjalnych różnic w stosowaniu się do zaleceń (ang. *adherence*) przestrzegania rutynowej profilaktyki krwawień w leczeniu hemofilii przy użyciu koncentratu o przedłużonym uwalnianiu FrVIIIFc (efmoroktokog alfa) w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia rFVIII (oktokog alfa, moroktokog alfa, turoktokog alfa, simoktokog alfa). Przeprowadzona symulacja w oparciu o model adherencji sugeruje, że **przestrzeganie zaleceń w trakcie profilaktyki krwawień z zastosowaniem rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) może ulec poprawie o 6,2% lub skutkować co najmniej 3-krotnie mniejszą częstością krwawień w ciągu roku w porównaniu do profilaktyki konwencjonalnymi rFVIII**. Ze względu na możliwość zmniejszenia częstości wstrzyknięć oraz wzmocnienie przestrzegania zaleceń stosowania leku, koncentrat o przedłużonym uwalnianiu rFVIIIFc (efmoroktokog alfa) może przyczynić się do znacznego zmniejszenia częstości krwawień u pacjentów chorych na hemofilią A.

W przeglądzie systematycznym Mannucci 2015 [76] oceniano okresy półtrwania czynników krzepnięcia krwi w populacji pacjentów z hemofilią A i B. Analiza włączonych badań wykazała, że zastosowanie rFVIII Fc (efmoroktokogu alfa) wiązało się z wystąpieniem 1 działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, w porównaniu do 6 związanych z podaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa). Ogółem w badaniu zgłoszono 44 działania niepożądane raportowane przez 11 pacjentów. Co więcej ocena wskaźnika ABR wykazała: 1,6 krwawień – leczenie profilaktyczne z zastosowaniem efmoroktokogu alfa co 3–5 dni dawką 77,7 j.m./kg; 3,6 krwawień – tygodniowe leczenie profilaktyczne o stałej dawce 65 j.m./kg; oraz 33,6 krwawień dla leczenia epizodycznego o dawce 10–50 j.m./kg. Dodatkowo w przypadku 87,3% przypadków krwawień wystarczyło 1 wstrzyknięcie efmoroktokogu alfa, ≤ 2 wstrzyknięć u 97,8%, z kolei u 45,3% pacjentów nie obserwowano krwawień [76].

W przeglądzie systematycznym Oladapo i wsp. 2014 [77] podsumowano wyniki dostępnych badań dotyczących oceny jakości życia pacjentów z hemofilią. Do analizy włączono 10 badań, w tym 5 badań dotyczących populacji z hemofilią A (oktokog alfa: Advate® n=2, Kogenate®/Kogenate FS® n=2; efmoroktokog alfa: Eloctate® n=1). Wyniki wykazały istotne statystycznie znaczącą poprawę jakości życia mierzonej przy pomocy skali oceny jakości życia SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII; oktokog alfa). Co więcej, leczenie profilaktyczne z zastosowaniem produktu leczniczego Eloctate® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc; efmoroktokog alfa) wykazało niewielką poprawę w zakresie jakości życia mierzonej w skali Haem-A-QoL [77].

W odnalezionym raporcie HTA opracowanym przez NIHR HSC 2013 [78] oceniano skuteczność klinicznej produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa). Przeprowadzona ocena przez Autorów raportu wykazała, że stosowanie efmoroktokogu alfa przyczynia się do zmniejszenia dawkowania w leczeniu profilaktycznym, co wiąże się z poprawą jakości życia. Co więcej, stosowanie efmoroktokogu alfa wiąże się ze zmniejszeniem objawów hemofilii A lub wynikającej z niej niepełnosprawności. Także ankietowany ekspert stwierdził, że w przypadku skutecznego zapobiegnięciu rozwojowi inhibitorów u pacjentów z hemofilią A, produkt leczniczy Eloctate® może stanowić istotną opcję terapeutyczną, która mogła by zapobiegać poważnym krwawieniom i niepełnosprawności [78].

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na dobrą skuteczność kliniczną rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa (produkt leczniczy Elocta®) w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Wyniki opracowań wtórnych wskazują, że **rutynowa profilaktyka z zastosowaniem efmoroktokogu alfa może skutkować niższym rocznym**

wskaźnikiem liczny krwawień (ABR) niż w przypadku innych produktów rFVIII. Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w porównaniu z innymi rFVIII potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii. Ponadto, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

9. DYSKUSJA

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu [191], [192], [193]. Hemofilia A w zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII może przybierać postać ciężką (~50% przypadków – czynnik VIII <1% normy), umiarkowaną (czynnik VIII 1–5% normy), łagodną (czynnik VIII >5% i <50% normy) [191], [192].

Czynnik VIII jest jednym z największych i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, syntetyzowanym głównie w wątrobie, a w krwiobiegu występującym w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda [193]. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe, z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje. Wynikiem mutacji jest brak syntezy czynnika VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [191], [193]. Co więcej u zdecydowanej większości nosicieli aktywność czynnika VIII jest bliska dolnej granicy normy. Dodatkowo u 30–50% chorych mutacje występują w sposób spontaniczny [191].

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7/100 tys. osób [191]. 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 [193], [194], [195].

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibrynolizę, brak jest leczenia przyczynowego [191]. Niedobory czynnika krzepnięcia krwi dostarcza się choremu w postaci wstrzyknięć dożylnych [192].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [185].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię A zalecają stosowanie takich leków jak: koncentrat czynnika krzepnięcia VIII (rekombinowany) [194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [203], [204], [205], [206], [207], (osoczopochodny) [194], [195], [196], [200], [201], [202], [203], [204], [205], [206], [207], desmopresyna [194], [196], [201], [202], [203], [204], [206]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [194], [196], [202]. Desmopresyna nie powinna być stosowana u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz u pacjentów z łagodną hemofilią A, u których desmopresyna nie zapewnia odpowiedniego poziomu czynnika VIII. Krioprecypitat nie jest zalecany [201].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z:

- 3 badań (z randomizacją częściową oraz badania obserwacyjne) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym (rFVIII Fc; efmoroktokog alfa) w leczeniu: pacjentów do 12. roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (KIDS A-LONG [1]–[8]); pacjentów w wieku 12–65 lat chorych na ciężką postać hemofilii A, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII (A-LONG [8]–[17]) oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) ww. badań (badanie ASPIRE [18]–[24]),
- 13 badań z randomizacją, z częściową randomizacją, obserwacyjnych badań prospektywnych z grupą kontrolną lub opisowych badań prospektywnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa) w leczeniu pacjentów z ciężką postacią hemofilii A:
 - ESPRIT [25] – pacjenci do 7. roku życia;
 - Abshire i wsp. 2000 [26], Powell i wsp. 2007 [27], Tarantino i wsp. 2004 [28], SPINART [29]–[38], Valentino i wsp. 2012 [39]–[41], POTTER [42]–[43], Martinowitz i wsp. 2011 [44] – populacja mieszana, pacjenci w wieku >7 lat, wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII;
 - badanie Bray i wsp. 1994 [46]; Kreuz i wsp. 2005 [47]; Giangrande i wsp. 2002 [48]; Auerswald i wsp. 2012 [49]; Rothschild i wsp. 1998 [50] – pacjenci w wieku <6 lat, wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII.

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania o niższej wiarygodności [51]–[61], badania nieopublikowane [62]–[66], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [11], [67], [70] oraz opracowania (badania) wtórne [71]–[79].

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. Również przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych było niemożliwe ze względu na brak wspólnego komparatora dla efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w zidentyfikowanych badaniach. Odnaleziono i omówiono natomiast dwa badania (Kids A-LONG [1]–[8] i A-LONG [8]–[17]), w których przedstawiono bezpośrednie porównanie profilu farmakokinetycznego efmoroktokogu alfa względem komparatora – oktokogu alfa. Podobne podejście zastosowano w przeprowadzonej ostatnio i zaakceptowanej przez AOTMiT analizie klinicznej dla preparatu leczniczego Nuwiq®, gdzie porównanie dwóch różnych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII oparto na wynikach bezpośredniego porównania profili farmakokinetycznych. W niniejszej analizie przeprowadzone wnioskowanie zdecydowano się wzmocnić poprzez przedstawienie dla komparatora wyników z odnalezionych badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności (uwzględniono badania z randomizacją/częściową randomizacją lub randomizacją tylko w jednej z faz badania oraz prospektywne badania opisowe/obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej w przypadku pacjentów pediatrycznych wcześniej nie leczonych innymi czynnikami krzepnięcia VIII) i zestawienie ich z wynikami badań pierwotnych dotyczących analizowanej interwencji (efmoroktokog alfa).

Ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dotyczące porównywanych opcji terapeutycznych dotyczyły różnych populacji (populacja dzieci do 18. roku życia oraz populacja mieszana uwzględniająca dzieci i dorosłych) oraz różnych schematów dawkowania nie było możliwości przeprowadzenia agregacji ich wyników. W ramach niniejszej analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników dla efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w podziale na badania dotyczące populacji dzieci do 18. roku życia oraz populacji mieszanej uwzględniającej dzieci i dorosłych jednocześnie. Przedstawiono również zestawienie danych w formie tabelarycznej w zakresie wspólnych punktów końcowych z poszczególnych badań dotyczących zastosowania efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji pediatrycznej (ze względu na fakt, że badania oceniające efektywność kliniczną komparatora dotyczyły populacji pacjentów <6 roku życia z badania KIDS A-LONG dotyczącego oceny efmoroktokogu alfa, tam gdzie było to możliwe wyekstrahowano wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów w wieku do 6. roku życia, aby zapewnić jak największe podobieństwo analizowanych populacji). Pozostałe badania, które dotyczyły efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa w populacji mieszanej (dzieci w wieku powyżej 10 lat i dorośli) pacjentów z ciężką hemofilią A zostały przedstawione w zasadniczej części analizy. Ze względu na brak zgodności analizowanej w tych badaniach populacji z

populacją wnioskowaną nie zostały uwzględnione w zestawieniu danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora.

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badanie kliniczne Powell i wsp. 2007 [27] było badaniem eksperymentalnym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, badanie ESPRIT [25] i SPINART [29]–[38] były badaniami z randomizacją bez zaślepienia, badania kliniczne A-LONG [8]–[17], Abshire i wsp. 2000 [26], oraz Valentino i wsp. 2011 [39]–[41] były badaniami bez zaślepienia z randomizacją tylko w jednej fazie badania, w kolejnych fazach badania brak randomizacji, badanie Tarantino i wsp. 2004 [28] było badaniem z podwójnym zaślepieniem i randomizacją tylko w I. fazie badania, a następnie brak randomizacji i zaślepienia. Ponadto, do głównej części analizy włączono badanie kohortowe (badanie POTTER [42]), jedno prospektywne obserwacyjne badanie z grupą kontrolną (badanie Martinowitz i wsp. 2011 [44]), jedno otwarte badanie opisowe III fazy (badanie KIDS A-LONG [1]–[8]), jedno nierandomizowane badanie, otwarte stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań KIDS A-LONG i A-LONG (badanie ASPIRE [18]–[24] oraz 5 prospektywnych opisowych badań bez grupy kontrolnej (badanie Bray i wsp. 1994 [46], badanie Kreuz i wsp. 2005 [47], badanie Giangrande i wsp. 2002 [48], badanie Auerswald i wsp. 2012 [49], badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]).

W skali GRADE zarówno metodyka badań dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym rFVIIIFc - efmoroktokogu alfa (KIDS A-LONG [1]–[8], A-LONG [8]–[17] oraz ASPIRE [18]–[24]) jak i jakość dowodów naukowych w tych badaniach oceniono jako średnią.

Dla badań dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIII (oktokog alfa) oceny metodyki i jakości dowodów naukowych w skali GRADE były następujące: dla badań klinicznych z randomizacją Powell i wsp. 2007 [27] oraz ESPRIT [25], SPINART [29]–[38] metodyka i jakość dowodów naukowych zostały ocenione wysoko, dla badań Abshire i wsp. 2000 [26], Tarantino i wsp. 2004 [28], Valentino i wsp. 2011 [39]–[41], POTTER [42]–[43], Martinowitz i wsp. 2011 [44], Bray i wsp. 1994 [46], Kreuz i wsp. 2005 [47], Giangrande i wsp. 2002 [48], Auerswald i wsp. 2012 [49], Rothschild i wsp. 1998 [50] metodykę i jakość dowodów naukowych oceniano jako średnią. W skali Jadad badanie ESPRIT [25] oceniono na 3 punkty, badanie Powell i wsp. 2007 [27] oceniono na 4 punkty, a badanie SPINART [29]–[38] na 2 punkty. Włączone do analizy badania bez randomizacji z grupą kontrolną (Valentino i wsp. 2011 [39]–[41], badanie POTTER [42], Martinowitz i wsp. 2011 [44]) zostały ocenione wysoko w skali NOS.

W publikacjach do wyżej wymienionych badań nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).

Należy podkreślić, że pomimo głównie średniej oceny pod względem metodologicznym większości zidentyfikowanych badań włączonych do analizy, metodologia tych badań była poprawna w kontekście rodzaju schorzenia (hemofilia typu A) oraz związanymi z tym zastrzeżeniami wynikającymi z natury etycznej (zastosowanie grup kontrolnych przyjmujących placebo mogłoby wiązać się z poważnymi konsekwencjami dla zdrowia i życia pacjentów). Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowią jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) względem wybranego komparatora (oktokog alfa).

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych o wyższej i średniej wiarygodności (badaniach z randomizacją i częściową randomizacją oraz prospektywnych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną lub prospektywnych badań opisowych bez grupy kontrolnej) uczestniczyły osoby z populacji dzieci do 18. roku życia oraz populacji mieszanej uwzględniającej dzieci i dorosłych jednocześnie (tam gdzie było to możliwe, wyekstrahowano dane dla populacji dzieci). W siedmiu badaniach prowadzono analizy w populacji dzieci (<6 lat oraz 6–12 lat – badanie KIDS A-LONG [1]–[8], między 1. a 7. rokiem życia – badanie ESPRIT [25], 2 dni–50 miesięcy – badanie Bray i wsp. 1994 [46], ≤4 lat – badanie Kreuz i wsp. 2005 [47] i badanie Giangrande i wsp. 2002 [48], < 6 lat – badanie Auerswald i wsp. 2012 [49], 0–43 miesiące – badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]). Pozostałe badania o wyższej wiarygodności odnosiły się do populacji mieszanej, uwzględniającej pacjentów w wieku 12–65 lat (w przypadku badania A-LONG [8]–[17] dotyczącego efmoroktokogu alfa, na 164 pacjentów tylko 13 było w wieku poniżej 18 lat), a w przypadku badań dotyczących oktokogu alfa populacji pacjentów w wieku >7 lat [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41], [44]. Należy zaznaczyć, że obserwowano zależność wartości parametrów farmakokinetycznych od wieku pacjenta, zarówno w przypadku efmoroktokogu alfa [1]–[8] jak i rekombinowanych czynników krzepnięcia [209], [210], [211]. Obserwowano zależny od wieku wzrost klirensu jak i większą zmienność w zakresie stosunku okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII przed rozpoczęciem badania względem okresu półtrwania czynnika krzepnięcia VIII w trakcie leczenia rFVIII u pacjentów pediatrycznych w porównaniu do osób dorosłych [1]–[8], [9], [11]. Obserwowana zmienność może częściowo wynikać z fizjologicznych różnic dotyczących procesów farmakokinetycznych przebiegających u dzieci [209], [210].

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi. W związku z tym w niniejszej

analizie uwzględniono głównie badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczwymi lub rekombinowanymi czynnikami VIII, a więc nie w pełni zgodnej z kryteriami programu lekowego. Odnaleziono natomiast 5 opisowych prospektywnych badań bez grupy kontrolnej dotyczących efektywności klinicznej oktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z nowozdiagnozowaną, ciężką postacią hemofilii A, nieleczonych wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia krwi i pomimo średniej wiarygodności tych badań zdecydowano o ich włączeniu do zasadniczej części analizy ponieważ dotyczyły one populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną [46], [47], [48], [49], [50].

Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania dotyczyły pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, z wyjątkiem trzech badań dotyczących efektywności klinicznej komparatora-oktokogu alfa w populacji pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii (stężenie czynnika VIII w osoczu 1–2%) [28], [39]–[41], [49].

Można więc uznać, że populacja oceniana w badaniach: [1]–[8], [25], [46], [47], [48], [49], [50] zasadniczo odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko, natomiast reprezentatywność pozostałych badań uwzględnionych w analizie ([8]–[17], [18]–[24], [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41], [42], [44]) jest niższa z uwagi na udział osób dorosłych, w związku z czym reprezentatywność całej populacji uwzględnionej w analizie jest umiarkowana.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych. We wszystkich włączonych badaniach stosowane leki podawano w postaci dożylnych wstrzyknięć.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elocta® [67] w przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka efmoroktokogu alfa to 50 j.m./kg mc. co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 j.m./kg. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie leku częściej lub w większych dawkach. W przypadku leczenia doraźnego krwawień wymagana dawka efmoroktokogu alfa obliczana jest w zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta na podstawie opracowanych wytycznych.

W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących efmoroktokogu alfa [1]–[8], [8]–[17], [18]–[24] stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta® [67].

Natomiast w przypadku oktokogu alfa zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych Advate® [187], Kogenate Bayer® [189] oraz Recombinate® [188] zalecana dawka oktokogu alfa podczas długotrwałej profilaktyki to 20–40 j.m./kg co 2-3 dni. W niektórych przypadkach (zwłaszcza u młodszych pacjentów) może być konieczne zwiększenie stosowanej dawki lub skrócenie odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami. W trakcie leczenia doraźnego oktokogiem alfa wymagana dawka leku obliczana jest na podstawie opracowanych wytycznych.

W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących oktokogu alfa stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Advate® [187], Kogenate Bayer® [189] oraz Recombinate® [188].

Zatem, reprezentatywność interwencji oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej leków w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Elocta® [67], Advate® [187], Recombinate® [188] oraz Kogenate Bayer® [189].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest stosunkowo duże, ze względu na średnią reprezentatywność populacji i wysoką reprezentatywność interwencji.

W badaniach klinicznych o wyższej wiarygodności (badania z randomizacją, badania z częściową randomizacją, prospektywne badania obserwacyjne), stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR), roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem etiologii (krwawienia samoistne i pourazowe) i miejsca krwawienia (m.in. do stawów, mięśni), ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu leku, jakość życia, rezygnacja z udziału w badaniu, rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia, ocena badacza/lekarza dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu, liczba zastrzyków i dawka niezbędna do utrzymania hemostazy w czasie zabiegu chirurgicznego, szacowana utrata krwi w czasie zabiegu chirurgicznego, liczba transfuzji krwi wymagana do zabiegu chirurgicznego, przerwy między kolejnymi

wstrzyknięciami, zastosowana dawka leku na jedno wstrzyknięcie, zastosowana dawka czynnika krzepnięcia VIII w przypadku wystąpienia krwawienia aż do momentu zatrzymania krwawienia, liczba podanych wstrzyknięć czynnika krzepnięcia VIII niezbędna do zatrzymania krwawienia, czas od podania ostatniego wstrzyknięcia czynnika krzepnięcia VIII do momentu zatrzymania krwawienia, liczba wstrzyknięć FVIII na pacjenta na rok.

W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zgonu lub rezygnacji z leczenia a także ryzyko rozwoju inhibitora czynnika krzepnięcia FVIII.

Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8], badanie o akronimie A-LONG [8]–[17] oraz przedłużona faza tych badań ASPIRE [18]–[24] wykazały, że interwencja wnioskowana stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na hemofilię A przyczyniając się do zmniejszenia liczby krwawień oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć leku. U prawie połowy dzieci do 12 roku życia (46,4%) stosujących efmoroktokog alfa oraz u 35% pacjentów w wieku 12–65 lat nie obserwowano wystąpienia żadnego krwawienia w trakcie 28. tygodni trwania badania. Mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 1,96 dla dzieci w wieku do 12 roku życia i 1,6 dla pacjentów w wieku 12–65 lat; a co więcej niski wskaźnik ABR utrzymywał się również podczas długoterminowego stosowania efmoroktokogu alfa. Należy również zaznaczyć, że w subpopulacji pacjentów w wieku <6 lat mediana ABR wynosiła 0,00. Rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) wykazywał dobrą skuteczność w terapii krwawień o zróżnicowanej etiologii (mediana rocznego wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia [samoistne, pourazowe] oraz miejsca [krwawienie do stawów] wyniosła 0,00 w populacji pediatrycznej), a u większości pacjentów krwawienia były opanowywane już po pojedynczym wstrzyknięciu efmoroktokogu alfa. Należy również zaznaczyć, że zasadnicza część pierwszych wstrzyknięć leku wiązała się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie. Istotną kwestią stanowi możliwość zmniejszenia mediany średniej tygodniowej dawki leku podczas leczenia efmoroktokogiem alfa w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII przy zachowaniu podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień u pacjentów pediatrycznych. Również profil bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa jest bardzo korzystny, u żadnego z pacjentów pediatrycznych leczonych efmoroktokogiem alfa nie obserwowano występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczególnie ważny jest fakt, że u żadnego z pacjentów pediatrycznych leczonych efmoroktokogiem alfa nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem (również w trakcie przedłużonej fazy badania) [1]–[8], [18]–[24], podczas gdy powstawanie inhibitorów raportowano u niektórych pacjentów stosujących oktokog alfa [25], [46], [47], [48], [49], [50].

Na podstawie badań dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia [25]–[50] można wnioskować, że oktokog alfa (produkt leczniczy Recombinate[®], produkt leczniczy Kogenate Bayer[®] lub produkt leczniczy Advate[®]) charakteryzuje się dobrą skutecznością kliniczną, zarówno w leczeniu profilaktycznym, jak i doraźnym pacjentów z hemofilią A oraz zadowalającym profilem bezpieczeństwa, pomimo, że w u części pacjentów obserwowany jest rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem. Najkorzystniejsze wyniki związane z efektywnością kliniczną oktokogu alfa wyrażaną m.in. częstością epizodów krwawień, liczbą wstrzyknięć leku potrzebną do zatrzymania krwawień czy oceną skuteczności hemostatycznej osiągają pacjenci stosujący terapię profilaktyczną w której regularnie przyjmują dożylnie wstrzyknięcia rFVIII (w najczęstszym schemacie 3-4 razy w tygodniu) [25]–[50].

Warto podkreślić, że często spotykanym problemem w terapii pacjentów z hemofilią A jest stosunkowo duży odsetek pacjentów którzy nie stosują terapii zgodnie z zaleceniami lekarskimi (ang. *compliance*) [75]. Specyfika leczenia objawowego hemofilii wymaga najczęściej terapii długotrwałej – najczęstszym schematem stosowania leku w terapii profilaktycznej jest przyjmowanie wstrzyknięć 3–4razy w tygodniu. Zastosowanie białka fuzyjnego Fc w produkcie leczniczym Elocta[®] zapewnia przedłużony okres półtrwania czynnika krzepnięcia we krwi, w związku z czym wstrzyknięcia leku mogą być przyjmowane rzadziej (raz lub dwa razy w tygodniu). W ten sposób, schemat terapeutyczny jest mniej uciążliwy dla pacjentów, co sprzyja lepszemu przestrzeganiu warunków terapii, a co za tym idzie, lepszej skuteczności w zapobieganiu krwawieniom. Zmniejszenie częstości podania leku [1]–[8] ma również wpływ na zmniejszenie kosztów stosowanej terapii ze względu na oszczędność materiałów medycznych – igieł, środków dezynfekcyjnych itp. Ponad to, brak krwawień podczas profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa u dzieci (w wieku do 6 lat) z ciężką postacią hemofilii [1]–[8] w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII [49], oznacza przeznaczenie mniejszych środków na czynniki krzepnięcia VIII konieczne do leczenia dodatkowych krwawień, jak również wiąże się z mniejszymi kosztami potencjalnej rehabilitacji pacjentów u których doszło do uszkodzeń stawów spowodowanych wylewami. Możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć ma również wpływ na wzrost jakości życia pacjentów jak również ich rodziców/opiekunów (między innymi poprzez zmniejszenie liczby stresujących dla rodziców podań czynnika krzepnięcia do portu – port A-CAT). Jak dotąd nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Elocta[®] z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia krwi, jednakże na podstawie dostępnych badań można ocenić jego skuteczność jako nieco lepszą od pozostałych analizowanych leków, natomiast innowacyjna formuła wnioskowanej interwencji (przedłużony okres półtrwania pozwalający na rzadsze wstrzyknięcia) może stanowić podstawę do preferencyjnego stosowania leku wśród pacjentów, w szczególności w przypadku leczenia małych dzieci, u których zmniejszona częstość wstrzyknięć dożylnych jest wyjątkowo wskazana [75].

Wyniki i wnioski uzyskane z włączonych do niniejszego **opracowania badań o niższej wiarygodności** [51]–[61] świadczą o dobrej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Jednakże należy mieć na uwadze, że badania o niższej wiarygodności cechują się ograniczeniami metodologicznymi, w związku z czym wyniki uzyskane w tych badaniach nie mogą stanowić pełnego odniesienia dla wyników uzyskanych w oparciu o badania kliniczne o wyższej wiarygodności.

Wyniki efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa dla interwencji wnioskowanej, uzyskane w bieżącej analizie klinicznej, są zbieżne z wynikami zawartymi w odnalezionych **opracowaniach (badaniach) wtórnych** [71]–[79], dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w populacji pacjentów z hemofilią typu A. Wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują, że rutynowa profilaktyka z zastosowaniem efmoroktokogu alfa może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku innych rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi VIII. Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie dawkowania efmoroktokogu alfa w porównaniu z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii.

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że efmoroktokog alfa jest lekiem o wyższej od komparatora (oktokog alfa) skuteczności – jest efektywny w leczeniu epizodów krwawienia o różnej etiologii, a rutynowa profilaktyka z jego zastosowaniem pozwala na utrzymanie rocznego wskaźnika krwawień na niskim poziomie w długim okresie czasu. Wnioskowana interwencja wykazuje również korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż komparator (oktokog alfa), charakteryzujący się m. in. brakiem rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem w przypadku leczenia efmoroktokogiem alfa, w populacji zarówno dzieci, jak i osób dorosłych, co czyni ją racjonalną opcją terapeutyczną dla pacjentów chorych na hemofilię A. **Najistotniejszą przewagą interwencji wnioskowanej (efmoroktokogu alfa) w porównaniu z wybranym komparatorem (oktokogiem alfa), jest uzyskanie większej ochrony pacjentów wynikającej ze zmniejszenia liczby krwawień w trakcie leczenia oraz możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć dożylnych podczas terapii profilaktycznej (nawet raz w tygodniu w porównaniu z najczęściej stosowanym schematem 3–4 wstrzyknięć w tygodniu w przypadku oktokogu alfa), co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię A.**

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) z wybranym komparatorem (rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII – oktokog alfa),
- brak badań dotyczących efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii A, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, w związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono również badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatorów u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczowymi lub rekombinowanymi czynnikami VIII,
- część wyników została przedstawiona dla populacji w wieku >12 lat, a więc obejmującej również pacjentów dorosłych (powyżej 18. roku życia), którzy nie są uwzględnieni w programie lekowym,
- w analizie klinicznej nie było możliwości uwzględnienia danych na temat bezpieczeństwa stosowania efmoroktokogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią A,
- brak możliwości przeprowadzenia agregacji (meta-analzy) wyników dla ocenianych interwencji ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni w różnym wieku lub populacje mieszane uwzględniające zarówno dzieci jak i dorosłych; różnice w zakresie stosowanej terapii przed rozpoczęciem badania), schematu leczenia oraz stosowanych dawek oktokogu alfa, jak również czasu trwania okresu leczenia o obserwacji (konieczność przedstawienia wyników badań w postaci zestawienia danych dla interwencji i komparatora),
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między ocenianą interwencją wnioskowaną i komparatorem ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach,
- brak badań klinicznych z randomizacją, w których analizowano wnioskowaną interwencję (efmoroktokog alfa) – wśród badań o wyższej wiarygodności zidentyfikowano jedynie jedno wieloośrodkowe badanie interwencyjne III fazy, otwarte (ang. *open label*) o akronimie KIDS A-

- LONG [1]–[8] oraz jedno wieloośrodkowe badanie z częściową randomizacją, III fazy z grupami równoległymi, otwarte (ang. *open label*) o akronimie A-LONG [8]–[17],
- niewielka liczba zidentyfikowanych badań klinicznych z randomizacją o najwyższej wiarygodności, w których analizowano wybrany komparator,
 - efekty zdrowotne raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawieniu efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych, wyniki analizy są oparte na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób); ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ hemofilia A jest chorobą występującą stosunkowo rzadko i głównie w populacji mężczyzn,
 - przeprowadzenie własnych obliczeń przez Autorów niniejszej analizy klinicznej było niemożliwe z uwagi na brak niezbędnych danych w publikacjach (brak odchyłeń standardowych od średniej, brak podanych liczebności pacjentów dla których wystąpił dany punkt końcowy lub przedstawienie danych w postaci wykresów),
 - w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową ([2], [3], [4], [5], [6], [10], [12], [14], [15], [16], [17], [20], [21], [22], [23], [24], [30], [32], [33], [34], [35], [35], [37], [38], [52], [53], [54], [55], [56]),
 - brak badań oceniających efektywność kliniczną analizowanej interwencji (efmoroktokogu alfa) oraz komparatora (oktokogu alfa) w populacji kobiet do 18. roku życia z ciężką hemofilią A (jednak należy zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski – 0,1 zachorowań/100 tysięcy kobiet rocznie) – wszystkie badania włączone do niniejszej analizy dotyczyły populacji mężczyzn z wyjątkiem badań [25], [28], [46], [48], [50], [59], w których nie podano jaki był udział poszczególnych płci w analizowanej populacji,
 - w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- brak randomizacji w badaniach [1]–[8], [18]–[24], [42], [44], [46], [47], [48], [49], [50],
- częściowa randomizacja badań [8]–[17] lub randomizacja tylko w jednej z faz badania [26], [28], [39]–[41],
- brak zaślepienia w badaniach [1]–[8], [8]–[17], [18]–[24], [25], [26], [29]–[38], [39]–[41], [42], [44], [46], [47], [48], [49], [50]
- zaślepienie tylko w jednej z faz badania [28],
- brak opisu metody randomizacji [26],
- brak opisu metody zaślepienia [25], [27],

- brak informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji [26],
- niższa reprezentatywność populacji
 - uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana: [8]–[17], [18]–[24], [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41], [42]–[43], [44], uwzględnienie w badaniu pacjentów w wieku <12 lat, a więc niepełna wnioskowana populacja: [1]–[8], [46], [47], [48], [49], [50],
 - pacjenci wcześniej leczeni rekombinowanymi lub osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII [1]–[8], [8]–[17], [18]–[24], [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41], [42]–[43], [44], brak informacji na temat wcześniej stosowanego leczenia [25],
- w publikacjach do badań [1]–[8], [8]–[17], [18]–[24], [25], [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41], [42], [44], nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*),
- wyniki podano łącznie dla pacjentów leczonych profilaktycznie i pacjentów leczonych doraźnie, brak informacji na temat liczby pacjentów stosujących dane leczenie (na podstawie uwzględnionych w analizie badań wyraźnie widac że skuteczność leczenia doraźnego jest niższa) – brak możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Advate® [46], [47], [49],
- brak informacji na temat stosowanego schematu leczenia i dawkowania, brak możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Advate® - [48], [50],
- w badaniu zastosowano terapię indukującą tolerancję immunologiczną, gdzie stosowano wyższe dawki leku niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate® [47],
- w badaniu jednym ze stosowanych schematów leczenia było zmodyfikowane leczenie profilaktyczne, dla którego nie podano stosowanych u pacjentów dawek efmorotkokogu alfa, stąd nie ma możliwości zweryfikowania czy stosowany schemat leczenia był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elocta® - [18]–[24],
- średnia lub niska punktacja w skali *Jadad* (na 5 możliwych): 3 punkty – badanie [25], 2 punkty – fazy badań [8]–[17], [28], [29]–[38], [39]–[41], 1 punkt – faza badania [26],
- średnia jakość metodologii badań w skali GRADE [42], [44], [46], [47], [48], [49], [50],
- wyniki podano dla populacji ITT w badaniach [28], [39]–[41] (skuteczność i bezpieczeństwo), [29]–[38], [47], (skuteczność), dla populacji bezpieczeństwa [29]–[38], [47], (bezpieczeństwo), dla populacji ogólnej [1]–[8], [8]–[17], [25], [27], [44], [46], [48], [49], [50], (skuteczność i bezpieczeństwo), dla populacji pacjentów różniących się pochodzeniem (skuteczność i bezpieczeństwo) [26],
- w przypadku trzech badań dotyczących komparatora (oktokogu alfa) [28], [39], [47] analizowaną populację stanowili pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii, a więc analizowana populacja nie była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie przeprowadzonego zestawienia danych oceniono jako średnią, gdyż pomimo w większości średniej oceny metodyki badań w skali GRADE oraz umiarkowanej oceny w skali Jadad, metodologia tych badań była poprawna w kontekście rodzaju schorzenia (hemofilia typu A) oraz związanymi z tym zastrzeżeniami natury etycznej (zastosowanie placebo jako komparatora u chorych z hemofilią jest nieetyczne ze względu na duże ryzyko wystąpienia poważnych krwawień). Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc.

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Badania o niższej wiarygodności:

- wyniki opracowane w formie analizy *post-hoc* [51]–[53], [54], [55], bądź analiz przeprowadzonych w oparciu o wynik badań A-LONG i Kids A-LONG [56], lub A-LONG, Kids A-LONG i ASPIRE [57], [58],
- badanie przeprowadzone z zastosowaniem symulacji farmakokinetycznej [59],
- badanie będące opisem przypadku [60], [61].

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania efmoroktokogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi wskazują na skuteczność leku w redukcji objawów klinicznych choroby (m. in. częstości krwawień) oraz korzystny profil bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa .
2. Stosowanie efmoroktokogu alfa prowadzi do zmniejszenia liczby epizodów krwawienia – u prawie połowy dzieci w wieku do 12 roku życia (46,4%) stosujących efmoroktokog alfa oraz u 35% pacjentów w wieku 12–65 lat nie obserwowano wystąpienia żadnego krwawienia w trakcie trwania badania. Mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 1,96 u dzieci w wieku do 12 roku życia (z czego w populacji dzieci <6 lat wskaźnik ABR wynosił 0,0) i 1,6 u pacjentów w wieku 12-65 lat. Co istotne, w populacji pediatrycznej pacjentów w wieku do 12 roku życia, mediana rocznego

- wskaźnika krwawień z uwzględnieniem charakteru krwawienia (samoistne, pourazowe) oraz miejsca (krwawienie do stawów) wyniosła 0,00.
3. Stosowanie efmoroktokogu alfa wiąże się ze zmniejszeniem częstości dawkowania leku w porównaniu do terapii innymi czynnikami krzepnięcia VIII.
 4. W przypadku większości epizodów krwawienia do opanowania krwawienia wystarcza pojedyncze wstrzyknięcie efmoroktokogu alfa (81,4% epizodów krwawienia u pacjentów w wieku do 12 lat oraz 87,3% epizodów krwawienia u pacjentów w wieku 12–65 lat), a zasadniczą część pierwszych wstrzyknięć leku wiąże się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie.
 5. Leczenie efmoroktokogiem pacjentów pediatrycznych może prowadzić do zmniejszania mediany średniej tygodniowej dawki leku w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII przy zachowaniu podobnej bądź mniejszej częstości występowania krwawień.
 6. Stosowanie efmoroktokogu alfa podczas zabiegów chirurgicznych wiąże się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie.
 7. Stosowanie efmoroktokogu alfa w populacji pediatrycznej pozwala utrzymać stabilną jakość życia lub niewielką poprawę jakości życia.
 8. Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia profilaktycznego efmoroktokogiem alfa utrzymuje się w długim okresie obserwacji – raportowano utrzymanie rocznego wskaźnika krwawień na niskim poziomie w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 51,1 (populacja pacjentów w wieku <12 lat) lub 111,7 (populacja pacjentów w wieku 12–65 lat) skumulowanych dni ekspozycji.
 9. Profil bezpieczeństwa efmoroktokogu alfa jest korzystny, u żadnego z pacjentów pediatrycznych leczonych efmoroktokogiem alfa nie obserwowano występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem jak i rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych podczas stosowania efmoroktokogu alfa należały: kaszel, zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypa oraz gorączka.
 10. Przetoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że efmoroktokog alfa stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną stosowaną w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, a ze względu na przedłużony okres półtrwania wynikający z zastosowania dodatkowej cząsteczki białka fuzyjnego, pozwala na zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku (nawet raz w tygodniu) i utrzymanie większej ochrony pacjentów oraz niskich wskaźników ABR w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia VIII, co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię A.
 11. Wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują, że rutynowa profilaktyka z zastosowaniem efmoroktokogu alfa może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) niż w przypadku innych produktów rFVIII. Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie dawkowania efmroktokogu alfa w porównaniu z innymi rFVIII potencjalnie

mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii. Ponadto, efmoroktokog alfa charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

12. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie efmoroktokogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A cechuje się wysoką skutecznością przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć efmoroktokogu alfa porównaniu do konwencjonanego czynnika krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) ma również wpływ na polepszenie przestrzegania zaleceń leczenia co przekłada się na wzrost skuteczności terapii, a dodatkowo sprawia, że leczenie jest mniej uciążliwe dla pacjentów pediatrycznych i ich opiekunów.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc

Badanie KIDS A-LONG

- [1] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R. i wsp. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 967–77.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01458106> (styczeń 2016 rok).
- [3] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R. i wsp. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in previously treated paediatric subjects with severe hemophilia A (Kids A-LONG). *Haemophilia.* 2015; 21(Suppl 2): 32.
- [4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234323> (styczeń 2016 rok).
- [5] Jani D, Pennucci J, Goyal J. i wsp. Immunogenicity assessment of the first extended half-life factor VIII product, recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc), in humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(Suppl. 2): 583.
- [6] Nolan B, Young G, Rangarajan S. i wsp. Analysis of bleeding rates in pediatric subjects with target joints and severe hemophilia A receiving prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein (RFVIII Fc) in kids a-long. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(Suppl. 2): 347-348.
- [7] Kids A-LONG. Clinical Study Report. 21 May 2014. Data on file.
- [8] Global Value Dossier for ELOCTA (Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Patients with Haemophilia A [date on file].

Badanie A-LONG

- [9] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV. i wsp. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014; 123(3): 317–25.
- [10] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01181128> (styczeń 2016 rok).
- [11] Powell JS, Josephson NC, Quon D. i wsp. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood.* 2012; 119(13): 3031–3037.
- [12] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01027377> (styczeń 2016 rok).
- [13] A-LONG. Clinical Study Report. 22 February 2013. Data on file.
- [14] Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P. i wsp. Health-related quality of life data changes from baseline using HAEM-AQOL scores in the A-LONG clinical study of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia.* 2014; 20(SUPPL. 3): 169.
- [15] Mahlangu J, Powell J, Josephson N. i wsp. Long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013; 11(SUPPL. 2): 459.
- [16] Klamroth R, Quon DV, Kulkarni R. i wsp. Subject-reported changes in physical activity during the A-LONG study of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015; 21(Suppl 2): 34.
- [17] Kulkarni R, Ragni MV, Baker RI. i wsp. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor VIII Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A [abstract]. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl 3): 94.

Badanie ASPIRE faza rozszerzona badań A-LONG i KIDS A-LONG

- [18] Nolan B, Mahlangu J, Perry D. i wsp. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2016; 22(1): 72–80.
- [19] Konkle B, Nolan B, Mahlangu J. i wsp. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) for the treatment of severe hemophilia A: interim analysis of the ASPIRE study [Prezentacja na 2015 Hemostasis & Thrombosis

- Research Society (HTRS) Scientific Symposium, New Orleans, LA, USA, 16–18 Kwiecień 2015]. Haemophilia. 2015; In press.
- [20] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01454739> (luty 2016 rok).
- [21] Jackson S, Perry D, Quon D. i wsp. Safety and efficacy of recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIIIIFC) for the prevention and treatment of bleeding in previously-treated adult and adolescent subjects with hemophilia A: Interim analysis of the aspire study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 13 (SUPPL. 2): 346-347.
- [22] Pasi J, Perry D, Mahlangu J. i wsp. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII FC (rFVIIIIFc) in adults and adolescents with severe haemophilia a: An interim analysis of the aspire study. Haemophilia. 2015; 21(SUPPL. 2): 52-53.
- [23] Nolan B, Young G, Mahlangu J. Interim analysis of the aspire study evaluating long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII FC (rFVIIIIFc) in children with severe haemophilia a. Haemophilia. 2015; 21(SUPPL. 2): 58-59.
- [24] Mahlangu J, Ragni M, Gupta N. i wsp. Perioperative management of subjects with haemophilia a in the ASPIRE study with long-acting recombinant factor VIII FC fusion protein (rFVIIIIFc). Haemophilia. 2015; 21(SUPPL. 2): 82.

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Badanie z randomizacją lub randomizacją tylko w jednej fazie badania

Populacja dzieci

- [25] Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S. i wsp. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011; 9(4): 700–710.

Populacja dzieci i osób dorosłych

- [26] Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I. i wsp. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. Results of a multicenter, international, clinical investigation. Thrombosis and Haemostasis. 2000; 83(6): 811–816.
- [27] Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA. i wsp. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2007; 6(2): 277–283.
- [28] Tarantino MD, Collins PW, Hay CR. i wsp. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with hemophilia A. Haemophilia. 2004; 10(5): 428–437.
- [29] Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT. i wsp. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013; 11(6): 1119–1127.
- [30] Manco-Johnson M, Kempton CL, Reding MT. i wsp. 3-year results from SPINART: prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII [abstract]. Haemophilia. 2014; 20(Suppl 3): 96.
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00623480> (luty 2016).
- [32] Zarkova AG, Kempton CL, Reding MT. i wsp. Bleeding frequency subanalyses in a randomized controlled trial of prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. Haemophilia. 2013; 19: 28.
- [33] Lundin B, Hong W, Raunig D. i wsp. 3-year analyses from spinart: Patient-and joint-level changes in magnetic resonance imaging scores with bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII (RFVIIIIFS) in adolescents and adults previously treated on demand. Haemophilia. 2015; 21: 40.
- [34] Lundin B, Hong W, Raunig D i wsp. Effect on joint health of routine prophylaxis with bayer's sucrose-formulated recombinant factor viii (RFVIII-FS) in adolescents and adults previously treated on demand: MRI analyses from the 3-year spinart study. Blood. 2014; 124: 2.
- [35] PocoskiJ, Humphries TJ, Hong W. Spinart 3-year data: Patient-reported benefits of adult prophylaxis vs on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant factor viii. Haemophilia. 2015; 21: 51-52.

- [36] Reding MT, Kempton CL, Funk S. i wsp. Spinart trial 3-year results with bayer's sucroseformulated recombinant factor VIII: Relationship between bleeding frequency and joint health in adults with severe hemophilia A using prophylaxis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH. 2015; 13: 132.
- [37] Kempton C, Valluri S, Reding M. i wsp. Randomized, controlled, parallel-group trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2012; 18(5): 830.
- [38] Kempton C, Valluri S, Reding M. i wsp. Regional differences in baseline patient-reported outcomes in a randomized, controlled, prospective trial of secondary prophylaxis VS on-demand treatment in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2012; 18: 25.
- [39] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A. i wsp. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(3): 359–367.
- [40] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243386> (styczeń 2016).
- [41] Valentino LA, Ewenstein BM, Guzman-Becerra N. i wsp. Bleeding pattern and median time interval between bleeding episodes amongst patients receiving on-demand and prophylaxis therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH. 2013; 11: 665.

Badanie kohortowe

Populacja dzieci i osób dorosłych

- [42] Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC. i wsp. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: The POTTER study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 114(1): 35–45
- [43] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159587> (styczeń 2016).

Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną

Populacja dzieci i osób dorosłych

- [44] Martinowitz U, Bjerre J, Brand B. i wsp. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)-an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(6): 854–859.
- [45] Klamroth R, Miesbach W, Staritz P. Prospective evaluation of treatment regimens, efficacy and safety of a recombinant factor VIII concentrate in haemophilia A: The German EffeKt study. [Article in Press]. *Haemophilia*. 2016.

Prospektywne badania opisowe bez grupy kontrolnej

Populacja dzieci

- [46] Bray GL, Gomperts ED, Courter S. i wsp. 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): 2428–35
- [47] Kreuz W, Gill JC, Rothschild C. i wsp. 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): 457–67
- [48] Giangrande PLF. Safety and efficacy of KOGENATE® Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia* 2002; 8(SUPPL. 2): 19–22
- [49] Auerswald G, Thompson AA, Recht M. i wsp. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2012; 107(6): 1072–82
- [50] Rothschild C, Laurian Y, Satre EP. i wsp. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost*. 1998; 80(5): 779–83

B. Badania o niższej wiarygodności

Analiza *post-hoc* badania A-LONG

- [51] Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R. i wsp. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(11): 1788–800.
- [52] Oldenberg J, Shapiro AD, Ragni MV. i wsp. Switching to treatment with recombinant factor VIII Fc fusion protein: Extended dosing interval yields low bleeding rates with comparable factor consumption and is correlated with von Willebrand Factor levels. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl.187).
- [53] Oldenburg J, Shapiro A, Ragni MV. i wsp. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor VIII Fc fusion protein in patients with severe haemophilia A: experience from the A-LONG clinical. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl 2): 60–61.
- [54] Fogarty P, Powell J, Kruse-Jarres R. i wsp. Analysis of baseline characteristics and 5-day dosing interval with rFVIII Fc in the phase 3 a-long study. *American Journal of Hematology.* 2014;89(6):E35-E36.
- [55] Pasi J, Potts J, Li S. i wsp. Recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe haemophilia A: Association between bleeding and FVIII activity in A-LONG. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl. 2): 78-79.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG

- [56] Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, i wsp. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor viii fc fusion protein (rFVIII Fc) in the a-long and kids a-long studies. *Blood.* 2015; 126(23): 3543.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE

- [57] Kerlin BA, Kulkarni R, Nolan B, i wsp. Long-term efficacy of rFVIII Fc prophylaxis in pediatric, adolescent, and adult subjects with target joints and severe hemophilia A. *Blood.* 2015; 126(23): 3520.
- [58] Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N i wsp. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2016 Mar 10;116(1). [Epub ahead of print]

Badanie retrospektywne

- [59] Berntrop E, Negrier C, Gozzi P. i wsp. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia.* 2016; Feb 11. [Epub ahead of print].

Opis przypadku

- [60] Grooms CL, Gianferante DM, Crouch GD. i wsp. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. *Pediatric Blood and Cancer.* 2016; 63: 922–924.
- [61] Malec LM, Ragni MV, Journeycake JM, i wsp. Immune tolerance induction using rfviii fc (Eloctate). *Blood.* 2015; 126(23): 3531.

C. Badania nieopublikowane

- [62] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02392156> (styczeń 2016 rok)
- [63] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02083965> (styczeń 2016 rok)
- [64] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02196207> (styczeń 2016 rok)
- [65] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234323> (styczeń 2016 rok)
- [66] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02502149> (styczeń 2016 rok)

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [67] Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta®.
- [68] EPAR summary for the public Elocta®.
- [69] Summary of the risk management plan (RMP) for Elocta (efmoroctocog alfa).

FDA

- [70] Highlights of prescribing information Eloctate®.

E. Opracowania (badania) wtórne**Przeglądy systematyczne i metaanalizy**

- [71] Iorio A, Krishnan S, Huynh L. i wsp. Indirect comparison of the efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein and other factor VIII products for prophylaxis modeling the effect of compliance. *Value in Health*. 2014; 17(3): A230.
- [72] Iorio A, Krishnan S, Huynh L. i wsp. An indirect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFVIII Fc and other rFVIII products and model of the effect of compliance. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): A230.
- [70a] Iorio A, Krishnan S, Myren KJ. i wsp. Comparisons of efficacy and factor consumption during treatment with recombinant factor VIII Fc Fusion protein and conventional factor VIII. PSY9. 18th European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 7–11 November, 2015, Milan, Italy.
- [73] Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ. i wsp. Indirect comparisons of factor consumption, bleeding rates, and infusion frequencies during routine prophylaxis with recombinant factor VIII FC fusion protein and other recombinant factor VIII products. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 SUPPL. 2 (324).
- [74] Mantovani LG, Rota M, Cortesi P, i wsp. Meta-analysis on incidence of inhibitors in 1,945 previously untreated patients treated with recombinant factor viii products: Is there a difference? *Blood*. 2015; 126(23): 289.
- [75] Iorio A, Krishnan S, Myrén K. i wsp. Modeling the impact of potential differences in real-world adherence with extended-half-life vs. Conventional factor Viii and IX on bleeding. *Value in Health*. 2015; 18:7 (A660-A661).
- [73a] Iorio A, Krishnan S, Myren KJ. i wsp. Modeling the impact of potential improvements in real-world adherence with extended-half-life versus conventional factor VIII and IX on bleeding. PSY13. 18th European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 7–11 November, 2015, Milan, Italy.
- [76] Mannucci PM. Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(1): 165–176.
- [77] Oladapo A, Ito D, Epstein J. Systematic review of clinical trials results assessing health-related quality of life in hemophilia patients receiving prophylaxis. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): 173.

Raporty HTA

- [78] NIHR HSC. Efralococog alfa (Eloctate) for haemophilia A in adults and children (Structured abstract). HSC 2013.
- [79] IQWiG. Efmorococog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30.03.2016.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc**

- [80] George LA, Camire RM. Profile of efralococog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A. *J Blood Med*. 2015; 6: 131–141.
- [81] Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014; 20(Suppl 4): 99–105.
- [82] Mancuso ME, Mannucci PM. Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 365–371.
- [83] Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13(9): 1287–1297.

- [84] Iorio A, Krishnan S, Huynh L. i wsp. An indirect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFIXFc and other rFIX products and simulation of the effect of compliance on effectiveness. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): 117–118.
- [85] Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B. i wsp. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014; 20(2): 294–300.
- [86] Chalmers E., Young G., Mahlangu J. i wsp. Treatment of bleeding with recombinant factor VIII FC fusion protein in previously-treated pediatric subjects with hemophilia A in the phase 3 kids a-long study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(SUPPL. 2): 348.
- [87] Shapiro A, Ragni MV, Kulkarni R. i wsp. Dosing long-lasting recombinant factor VIII FC fusion protein: Experience in the a-long study. *Blood*. 2013; 122: 21.
- [88] Young G, Mahlangu J, Nolan B. i wsp. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIIIIFC) in pediatric subjects with hemophilia a: An interim analysis of the kids a-long study. *Blood*. 2013; 122:21.
- [89] Shapiro A, Chowdary P, Quon D. i wsp. Recombinant factor VIII Fc fusion protein as episodic treatment for bleeding: Analysis from the A-LONG Study. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): 16.
- [90] Ragni M, Josephson N, Mahlangu J. i wsp. Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A with long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIIFc) in the Phase 3 A-LONG study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11(SUPPL. 2): 928-929.
- [91] Mahlangu J, Powell J, Ragni M. i wsp. A-LONG: Results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIIFc). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11(SUPPL. 2): 168-169.
- [92] Mahlangu J, Powell J, Ragni M. i wsp. Phase 3 clinical study of recombinant FC fusion factor FVIII (RFVIIIIFC) demonstrated safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (A-LONG). *Haemophilia*. 2013; 19(SUPPL. 2): 70-71.
- [93] Young G, Kulkarni R, Ragni M. i wsp. Low annualized bleeding rates (ABRS) with recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIIIIFC) across demographic subgroups of previously treated pediatric subjects with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(Suppl. 2): 844.
- [94] Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(6):747-755.
- [95] Ing M, Gupta N, Teyssandier M, i wsp. Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. *Cellular Immunology*. 2016; 301: 40-48.
- [96] Rocino A, Cortesi PA, Scalone L i wsp. Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: Effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia*. 2016; 22(1): 96-102.
- [97] Fonseca A, Nagel K, Decker K, i wsp. Central venous access device insertion and perioperative management of patients with severe haemophilia A: A local experience. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016; 27(2):156-159.
- [98] Pasi KJ, Perry DJ, Mahlangu J, i wsp. Long-term safety and efficacy of rFVIIIIFc in adults and adolescents with severe hemophilia a: A longitudinal analysis of a-long and aspire. *Blood*. 2015; 126(23):1087.
- [99] Gringeri A, Wolfsegger M, Steinitz KN i wsp. Recombinant full-length factor VIII (FVIII) and extended half-life FVIII products in prophylaxis--new insight provided by pharmacokinetic modelling. *Haemophilia*. 2015;21(3):300-306.
- [100] George LA, Camire RM. Profile of efralotocog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A. *J Blood Med*. 2015; 6:131-141.

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

- [101] Shapiro AD. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; Advate) in the management of haemophilia A. *Vascular Health and Risk Management*. 2007; 3(5): 555–565.
- [102] Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA. i wsp. Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. *Blood*. 2006; 108(12): 3668–3673.

- [103] Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA. i wsp. 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.
- [104] Collins P, Faradji A, Morfini M. i wsp. 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.
- [105] Di Paola J, Smith MP, Klamroth R. i wsp. ReFacto® and Advate®: A single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2007; 13(2): 124–130.
- [106] Aznar JA, García-Dasí M, Pérez-Alenda S. i wsp. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. *Vox Sang.* 2014; 106(1): 68–74.
- [107] Tiede A, Brand B, Fischer R. i wsp. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(4): 670–678.
- [108] Coyle TE, Reding MT, Lin JC. i wsp. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(4): 488–496.
- [109] 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.
- [110] Tang M, Wierup P, Terp K. i wsp. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009; 15(1): 101–107.
- [111] Klamroth R, Pollmann H, Hermans C. i wsp. 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.
- [112] Bacon CL, Singleton E, Brady B. i wsp. 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®). *Haemophilia.* 2011; 17(3): 407–411.
- [113] Schafer K, Tseneklidou-Stoeter D, Nelson L. i wsp. Experience with electronic patient diaries in a randomized, double-blind study of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 vs. 3-times-weekly sucrose-formulated recombinant factor VIII [abstract]. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 25.
- [114] Reding M, Powell J, Santagostino E. i wsp. Safety and efficacy of prophylaxis and on-demand treatment with BAY 94-9027: results of a phase 2/3 multicentre, partially randomized, open-label trial [abstract]. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 3): 20.
- [115] Kavakli K, Saxena K, Maas Enriquez M. Study design of 2 randomized, crossover, open-label trials to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of plasma protein-free recombinant factor VIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) [abstract] *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 25.
- [116] Kavakli K, Yang R, Rusen L. i wsp. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH.* 2015; 13(3): 360–369.
- [117] Kavakli K, Yang R, Rusen L. i wsp. Superiority of prophylaxis versus on-demand therapy with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973): LEOPOLD II study results. *Haemophilia.* 2014; 20: 94.
- [118] Powell J, Martinowitz U, Windyga J. i wsp. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost.* 2012; 108(5): 913–922.
- [119] Lalezari S, Martinowitz U, Windyga J. i wsp. Correlation between endogenous VWF: Ag and PK parameters and bleeding frequency in severe haemophilia A subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-FS. *Haemophilia.* 2014; 20(1): 15–22.
- [120] Lalezari S, Coppola A, Lin J. i wsp. Patient characteristics that influence efficacy of prophylaxis with rFVIII-FS three times per week: a subgroup analysis of the LIPLONG study. *Haemophilia.* 2014; 20(3): 354–361.

- [121] Santagostino E. European initiative to prevent joint damage in haemophilia children with inhibitors (ENJOIH)-a prospective study. *Haemophilia*. 2012; 18: 4.
- [122] Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J. i wsp. 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.
- [123] Valentino LA, Reyes CM, Ewenstein B. i wsp. ADVATE prophylaxis: Post hoc analysis of joint bleeding episodes. *Haemophilia*. 2014; 20(5): 630.
- [124] Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G. i wsp. 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.
- [125] Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11): 4648–4654.
- [126] Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S. i wsp. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(7): 1383–1390.
- [127] Rivard GE, Rothschild C, Toll T. i wsp. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII: a retrospective non-interventional study. *Haemophilia*. 2013; 19(3): 449–455.
- [128] Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(12): 2576–2581.
- [129] 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.
- [130] White GC, Courter S, Bray GL. i wsp. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost*. 1997; 77(4): 660–667.
- [131] Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ. i wsp. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(8): 1319–1326.
- [132] Scharrer I. KOGENATE Bayer Study Group. Experience with KOGENATE Bayer in surgical procedures. *Haemophilia*. 2002; 8(Suppl 2): 15-18.
- [133] Aygören-Pürsün E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997; 78(5): 1352-1356.
- [134] Lusher JM, Arkin ., Abildgaard CF i wsp. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A - Safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med*. 1993;18;328(7):453-459.
- [135] Wu R, Sun J, Xiao J. i wsp. A quality of life study (CHO-KLAT) of boys with severe Hemophilia A in China: A comparison of on-demand to short-term prophylaxis. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): 97.
- [136] Musso R, Santagostino E, Faradji A. i wsp. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost*. 2008; 99(1): 52–58.
- [137] Zhang L, Zhao Y, Sun J. i wsp. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(2): 191–195.
- [138] Zhang L, Zhao Y, Sun J. i wsp. 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*. 2011; 17(3): 538–541.
- [139] Zhao Y, Xiao J, Yang R i wsp. Bleeding events in Chinese children with severe hemophilia A receiving standard prophylaxis vs ondemand treatment with Bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(SUPPL. 2): 858.
- [140] Zhao Y, Xiao J, Yang R i wsp. Standard prophylaxis vs on-demand treatment for children with severe hemophilia A: Comparison of bleeding events in Chinese patients with hemophilia. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. : 95.

- [141] Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D. i wsp. 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.
- [142] Vidovic N, Musso R, Klamroth R. i wsp. Postmarketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia* 2010; 16(1): 66–71.
- [143] Delumeau JC, Ikegawa C, Yokoyama C. i wsp. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2008; 100(1): 32–37.
- [144] Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE. i wsp. 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
- [145] Shi J, Zhao Y, Wu J. i wsp. 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.
- [146] Yoshioka A, Shima M, Fukutake K. i wsp. 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.
- [147] Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J. i wsp. Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int J Hematol*. 2003; 78(5): 467–474.
- [148] Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J. i wsp. Clinical evaluation of recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously treated patients with hemophilia A: descriptive meta-analysis of post-marketing study data. *Int J Hematol*. 2006; 84(2): 158–165.
- [149] Den Uijl I, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G. i wsp. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia*. 2009; 15(6): 1215–1218.
- [150] Négrier C, Shapiro A, Berntorp E. i wsp. 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.
- [151] Chen Y, Cheng S, Chang P. The safety and efficacy surveillance study of full-length plasma and albumin-free recombinant factor VIII for previously treated patients with hemophilia A in Taiwan. *Haemophilia*. 2012; 18(SUPPL. 3): 143.
- [152] Hu Q, Liu A, Liu S, i wsp. The efficacy and safety of low-dose prophylaxis in Chinese children with hemophilia A. *Haemophilia*. 2014; 20(SUPPL. 3): 96.
- [153] Pollmann H, Klamroth R, Vidovic N i wsp. Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: A subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study. *Annals of Hematology*. 2013; 92(5): 689-698.
- [154] Pollmann H, Klamroth R, Kriukov AY i wsp. Post-approval, non-interventional study of safety, efficacy, and Health-Related Quality of Life (HRQOL) in patients with Hemophilia A (HA) treated with ADVATE rAHF-PFM in Germany. *Hamostaseologie*. 2011; 31(1): A38-A39.
- [155] Young JH, Liu HC, Hsueh EJ. i wsp. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15(4): 968-970.
- [156] Tang L, Wu R, Sun J. i wsp. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 27–34.
- [157] Oldenburg J, Zimmermann R, Huth-Kühne A. i wsp. Recruitment update of AHEAD. *Hamostaseologie*. 2013; 33(Suppl 1): 56–60.
- [158] Oldenburg J, Tsakiris D, Hermans C. i wsp., The ahead study: Safety real world data after 1 year of observation, an analysis of the European cohort of patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(SUPPL. 2): 596-597.

- [159] Oldenburg J, Tsakiris D, Hermans C. i wsp. The ahead study: Interim results after one year of observation. *Haemophilia*. 2015; 21(SUPPL. 2): 46-47.
- [160] Oldenburg J, Tsakiris D, Hermans C. i wsp. AHEAD study update: Interim results from the first year of observation. *Haemophilia*. 2014. 20(SUPPL. 2): 51.
- [161] Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME. i wsp. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* January. 2006; 91: 558–561.
- [162] Valentino LA, Recht M, Dipaola J. i wsp. 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.
- [163] Rocino A, Papa ML, Salerno E. i wsp. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia*. 2001; 7(1): 33–38.
- [164] Tran DQ, Harvey RD, Meeks SL. i wsp. Use of factor VIII after inhibitor clearance in patients with moderate haemophilia A: a case series. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 344–346.
- [165] Brackmann HH, Aygören E, Scharrer I. i wsp. Two years' experience with two recombinant factor VIII concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993; 4(3): 421–424.
- [166] Karimi M, Eshghi P, Haghpanah S, i wsp. Efficacy and safety of prophylaxis in previously untreated patients with severe hemophilia a in Iran. *Haematologica*. 2015; 100: 409.
- [167] Konkle B, Stasyshn O, Wynn T, i wsp. Bleeding patterns evaluated during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (bax 855) with extended half-life in hemophilia A., *JTH*. 2015;13: 356.
- [168] Konkle B, Stasyshn O, Wynn T, i wsp. Results of a pivotal clinical trial evaluating a full-length pegylated recombinant factor VIII (PEG-rFVIII) with extended half-life in haemophilia. *Haemophilia*. 2015; 21: 30.
- [169] Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, i wsp. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-1085.
- [170] Ma AD, Klamroth R, Manco-Johnson MJ, i wsp. Characteristics of patients without bleeding in a pivotal trial of extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia a. *Blood*. 2015; 126(23): 1105.
- [171] Funk S, Lundin B, Hong W. Spinart 3-year analyses: Patient-and joint-level changes in colorado adult joint assessment scale and magnetic resonance imaging scores with Bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII in adolescents and adults. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015; 13:244. – abstract konferencyjny
- [172] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, i wsp. Source of factor VIII replacement (plasmatic or recombinant) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: The multicenter randomized sippet study. *Blood*. 2015; 126(23): 5.
- [173] Klamroth R, Miesbach W, Staritz P. Prospective evaluation of treatment regimens, efficacy and safety of a recombinant factor VIII concentrate in haemophilia A: The German EffeKt study. [Article in Press]. *Haemophilia*. 2016.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [174] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji www.aotm.gov.pl (styczeń 2016 rok).
- [175] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [176] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (luty 2016).
- [177] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [178] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol*. 1997; 50: 683–691.
- [179] Wells GA, Sultan SA, Chen L. i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.

- [180] Song F, Altman DG, Glenny AM. i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*. 2003; 326(7387): 472.
- [181] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y. i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*. 2007; 45(10 Supl 2):166–172.
- [182] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S. i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2009; 63(6): 841–854.
- [183] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*. 2004 Oct 30; 23(20): 3105–3124.
- [184] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials*. 2000; 21(5): 488–497.
- [185] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Elocta® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [186] Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166–1169
- [187] Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate®
- [188] Charakterystyka Produktu Leczniczego Recombinate®
- [189] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kogenate Bayer®
- [190] Charakterystyka Produktu Leczniczego Octanate®
- [191] Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy. W.: Gajewski P. [red]. *Interna Szczeklika* 2014. 1754–1760.
- [192] Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018. Warszawa 2014
- [193] Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183–199.
- [194] 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 Haematologica Polonica* 2008; 39(3): 537–564.
- [195] Analiza weryfikacyjna Agencji. Nr: AOTM-OT-4351-6/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate® (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
- [196] United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): Anderson JAM, Brewer A, Creagh D. i wsp. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *British Dental Journal*. 2013; 215: 497–450.
- [197] United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): Collins PW, Chalmers E, Hart DP. i wsp. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol*. 2013; 160: 153–170.
- [198] United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008; 14: 671–684.
- [199] British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Chalmers E, Williams M, Brenn U. i wsp. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011; 154: 208–215.
- [200] British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Richards M, Williams M, Chalmers E. i wsp. 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.
- [201] MASAC Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised September 2014).
- [202] National Blood Authority (NBA): Bywood P, Newton S, Mundy L. i wsp. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. NBA 2006.
- [203] Haemophilia Foundation Australia (HFA): Haemophilia.
- [204] Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ): Management of Haemophilia. HFNZ 2005 (update 2006).



- [205] WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia; Epub 6 JUL 2012. Updated August 2014 <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines> (styczeń 2016 rok)
- [206] European Haemophilia Network (EUHANET): European guidelines for the certification of Haemophilia Centres. 2013.
- [207] European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD): Colvin Bt, Astermark J, Fischer K. i wsp. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008; 14: 361–374.
- [208] Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K. i wsp. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. Haemophilia. 2002; 8(Suppl 2): 47-54.
- [209] Bjorkman S, Oh M, Spotts G i wsp. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood. 2012; 119:612–618.
- [210] van Dijk K, van der Bom JG, Lenting PJ. i wsp. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe haemophilia A. Haematologica. 2005; 90: 494–498.
- [211] Bjorkman S, Folkesson A, Jonsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3–74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65: 989–998.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokogu alfa) oraz komparatora (oktokogu alfa) w leczeniu chorych na hemofilię A w wieku do 18. roku życia.	40
Tabela 2. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień (ABR); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	48
Tabela 3. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	49
Tabela 4. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	50
Tabela 5. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem średniej tygodniowej dawki i przerw między kolejnymi wstrzyknięciami; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	51
Tabela 6. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem średniej tygodniowej dawki; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	52
Tabela 7. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) – wpływ zastosowanej dawki na epizody krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	52
Tabela 8. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem liczby wstrzyknięć potrzebnych do opanowania epizodów krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	53
Tabela 9. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez pacjenta; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	55
Tabela 10. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez lekarza; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	56
Tabela 11. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	57
Tabela 12. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) w porównaniu do oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	58
Tabela 13. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	61
Tabela 14. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	62

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	64
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa); populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	65
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – poważne działania niepożądane; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	66
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – działania niepożądane; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	67
Tabela 19. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	73
Tabela 20. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem rocznego wskaźnika liczby krwawień; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	76
Tabela 21. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	77
Tabela 22. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – dawki rFVIIIFc stosowane podczas badania; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	78
Tabela 23. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – częstotliwość dawkowania rFVIIIFc (efmoroktokog alfa); populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17] (grupa I, N=117).	79
Tabela 24. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć niezbędnych do zatrzymania epizodu krwawienia; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	80
Tabela 25. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem oceny odpowiedzi na leczenie; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	81
Tabela 26. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem aktywności fizycznej pacjentów; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	83
Tabela 27. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wizualnej skali analogowej; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	83
Tabela 28. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	84
Tabela 29. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	85
Tabela 30. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa pod względem oceny jakości życia – kwestionariusz Haem-A-QoL, zmiana względem wartości początkowych po 28 tygodniach; populacja pacjentów w wieku >17 lat, którzy stosowali zindywidualizowane leczenie profilaktyczne rFVIIIFc w trakcie badania i leczenie profilaktyczne lub doraźne czynnikiem rFVIII przed rozpoczęciem badania o akronimie A-LONG [8]–[17].	85

Tabela 31. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	86
Tabela 32. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	88
Tabela 33. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) pod względem dawki leku koniecznej do opanowania krwawienia; populacja w wieku 12–65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	89
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	91
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	91
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; działania niepożądane; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	92
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; działania niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w dniu wstrzyknięcia leku lub w jeden dzień po wstrzyknięciu leku; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	93
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – efmoroktokog alfa; poważne działania niepożądane; populacja w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie A-LONG [8]–[17].	94
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) – działania niepożądane; populacja w wieku 12– 65 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ASPIRE [18]–[24].	95
Tabela 40. Skuteczność oktokogu alfa pod względem częstości występowania krwawień i krwawień do stawów; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].	103
Tabela 41. Skuteczność oktokogu alfa pod względem radiograficznej oceny uszkodzeń stawów; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].	103
Tabela 42. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby zużytych jednostek leku; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].	104
Tabela 43. Skuteczność oktokogu alfa pod względem oceny jakości życia dotyczącej domeny „Rodzina” w skali Haemo-QoL; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].	104
Tabela 44. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby dni ekspozycji; populacja dzieci (mediana wieku w momencie pierwszego wstrzyknięcia leku wynosiła 10 miesięcy) z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Bray i wsp. 1994 [46].	104
Tabela 45. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby dni ekspozycji na oktokog alfa, liczby wstrzyknięć oktokogu alfa oraz ogólnego dawkowania leku; populacja dzieci w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47].	105
Tabela 46. Skuteczność oktokogu alfa pod względem odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie oktokogu alfa; populacja dzieci w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Kreuz i wsp. 2005 [47].	106
Tabela 47. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa; populacja dzieci w wieku < 6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].	109
Tabela 48. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby wstrzyknięć oktokogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia; populacja dzieci w wieku < 6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].	109

Tabela 49. Skuteczność oktokogu alfa pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w zależności od wieku pacjenta w chwili zakwalifikowania do udziału w badaniu; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].	109
Tabela 50. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa podczas zabiegów operacyjnych; populacja dzieci w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Auerswald i wsp. 2012 [49].	110
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa – działania niepożądane; populacja dzieci do 7. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie ESPRIT [25].	110
Tabela 52. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby wstrzyknień leku na epizod krwawienia; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].	122
Tabela 53. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby wstrzyknień leku, przyczyn wstrzyknień leku, odsetka krwawień samoistnych i pourazowych oraz ilości wstrzyknień leku koniecznych do ich leczenia; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].	123
Tabela 54. Skuteczność oktokogu alfa pod względem oceny odpowiedzi na leczenie dokonywanej przez pacjenta; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].	124
Tabela 55. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa (rFVIII) względem oktokogu alfa w formulacji sacharozowej (rFVIII-FS); populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Abshire i wsp. 2000 [26].	124
Tabela 56. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa; populacja w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A; analizowana w badaniu Powell i wsp. 2007 [27].	125
Tabela 57. Skuteczność oktokogu alfa pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i> ; ABR); populacja w wieku ≥10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].	125
Tabela 58. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa oraz liczba wstrzyknień leku potrzebnych do zatrzymania epizodu krwawienia; populacja w wieku ≥10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].	126
Tabela 59. Profil farmakokinetyczny dwóch form oktokogu alfa (rFVIII vs rAHF-PFM); populacja w wieku ≥10 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Tarantino i wsp. 2004 [28].	127
Tabela 60. Skuteczność oktokogu alfa pod względem liczby krwawień na rok z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].	128
Tabela 61. Skuteczność oktokogu alfa pod względem nasilenia krwawienia; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].	130
Tabela 62. Skuteczność oktokogu alfa pod względem zmiany w obrazie stawów i zmiany jakości życia; populacja w wieku 12–50 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie SPINART [29]–[38].	131
Tabela 63. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa; populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].	132
Tabela 64. Skuteczność oktokogu alfa pod względem porównania rocznych wskaźników krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i> ; ABR); populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].	132
Tabela 65. Skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa oraz liczba wstrzyknień leku potrzebnych do zatrzymania krwawienia; populacja w wieku 7–59 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39].	133
Tabela 66. Skuteczność oktokogu alfa; populacja w wieku 12–25 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie POTTER [42]–[43].	135
Tabela 67. Profil farmakokinetyczny oktokogu alfa; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Martizowitz i wsp. 2011 [44].	136
Tabela 68. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; populacja w wieku 12–60 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Powell i wsp. 2007 [27].	137
Tabela 69. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; ciężkie działania niepożądane; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu SPINART [29]–[38].	139

Tabela 70. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; inne niż ciężkie działania niepożądane; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką postacią hemofilii A, analizowana w badaniu SPINART [29]–[38].	140
Tabela 71. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; populacja w wieku 7–65 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].	141
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa oktokogu alfa; populacja w wieku 12–55 lat z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A, analizowana w badaniu o akronimie POTTER [42].	142
Tabela 73. Charakterystyka wspólnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) uwzględnionych w opracowanym zestawieniu danych, populacja pacjentów w wieku do 12. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.	144
Tabela 74. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej dla interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 12 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.	146
Tabela 75. Zestawienie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa dla interwencji wnioskowanej (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 12. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A.	150
Tabela 76. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Elocta® w badaniach klinicznych [67].	158
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc; Powell i wsp. 2012 [11]–[12].	160
Tabela 78. Profil farmakokinetyczny; Powell i wsp. 2012 [11]–[12].	162
Tabela 78. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu A.	202
Tabela 79. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynniki krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A (data ostatniego wyszukiwania: 5.05.2016 rok).	203
Tabela 80. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A (data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2016 rok).	206
Tabela 81. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię A.	212
Tabela 82. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.	215
Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].	230
Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie A-LONG [8]–[17].	231
Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie ESPRIT [25].	232
Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie Powell i wsp. 2007 [27].	232
Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SPINART [29]–[38].	233
Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do badania Valentino i wsp. 2012 [39]–[41].	233
Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie POTTER [42]–[43].	234
Tabela 90. Charakterystyka populacji włączonej do badania Martinowitz i wsp. 2011 [44].	234
Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bray i wsp. 1994 [46].	235
Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kreuz i wsp. 2005 [47].	235
Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Giangrande i wsp. 2002 [48].	236
Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rothschild i wsp. 1998 [50].	236
Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Auerswald i wsp. 2012 [49].	236

Tabela 96. Charakterystyka subpopulacji pacjentów biorących udział w badaniach Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE, u których przeprowadzono zabiegi chirurgiczne, przedstawiona w analizie Mahlangu i wsp. 2016 [58].....	237
Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania Berntop i wsp. 2016 [59].....	238
Tabela 98. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) [62], [63], [64], [65], [66].....	239
Tabela 99. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [51]- [61].	241
Tabela 100. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	245
Tabela 101. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania badania o akronimie ESPRIT [25] i badania Powell i wsp. 2007 [27].	249
Tabela 102. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie SPINART [29]-[38].....	250
Tabela 103. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [39]-[41], [42]-[43], [44].	250
Tabela 104. Charakterystyka skali/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	251
Tabela 105. Ocena jakości danych z badania o akronimie KIDS A-LONG [1]-[8].....	253
Tabela 106. Ocena jakości danych z badania o akronimie A-LONG [8]-[17].	253
Tabela 107. Ocena jakości danych z badania o akronimie ASPIRE [18]-[24].	253
Tabela 108. Ocena jakości danych z badania o akronimie ESPRIT [25].	254
Tabela 109. Ocena jakości danych z badania Abshire i wsp. 2000 [26].....	254
Tabela 110. Ocena jakości danych z badania Powell i wsp. 2007 [27].	254
Tabela 111. Ocena jakości danych z badania Tarantino i wsp. 2004 [28].	254
Tabela 112. Ocena jakości danych z badania o akronimie SPINART [29]-[38].....	254
Tabela 113. Ocena jakości danych z badania Valentino i wsp. 2011 [39]-[41].	254
Tabela 114. Ocena jakości danych z badania o akronimie POTTER [42]-[43].	255
Tabela 115. Ocena jakości danych z badania Martinowitz i wsp. 2011 [44].....	255
Tabela 116. Ocena jakości danych z badania Bray i wsp. 1994 [46].....	255
Tabela 117. Ocena jakości danych z badania Kreuz i wsp. 2005 [47].	255
Tabela 118. Ocena jakości danych z badania Giangrande i wsp. 2002 [48].....	255
Tabela 119. Ocena jakości danych z badania Auerswald i wsp. 2012 [49].	255
Tabela 120. Ocena jakości danych z badania Rothschild i wsp. 1998 [50].	256
Tabela 121. Ocena jakości danych z badania Berntop i wsp. 2016 [59].....	256
Tabela 122. Ocena jakości danych z badania Groomes i wsp. 2016 [60].	256
Tabela 123. Ocena jakości danych z badania Malec i wsp. 2016 [61].	256
Tabela 124. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	256
Tabela 125. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	257
Tabela 126. Opis skali GRADE	257
Tabela 127. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	257
Tabela 128. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	257
Tabela 129. Formularz ekstrakcji danych z badań	258

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilii A.	208
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) względem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilii A.	209

Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.	210
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.	211

Spis wykresów

Wykres 1. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. <i>half-life</i>). CL – klirens (ang. <i>clearance</i>). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>). Vss – objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution at steady state</i>); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. <i>dose normalized area under the concentration–time curve</i>)] [7].	59
Wykres 2. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu jednostopniowego testu krzepnięcia); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. <i>half-life</i>). CL – klirens (ang. <i>clearance</i>). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>). Vss – objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution at steady state</i>); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. <i>dose normalized area under the concentration–time curve</i>)] [7].	59
Wykres 3. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku < 6lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. <i>half-life</i>). CL – klirens (ang. <i>clearance</i>). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>). Vss – objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution at steady state</i>); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. <i>dose normalized area under the concentration–time curve</i>)] [7].	60
Wykres 4. Rozkład stosunków średnich geometrycznych poszczególnych parametrów farmakokinetycznych dla rFVIIIIFc względem rFVIII (stosowanych przed rozpoczęciem leczenia) w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku od 6 do <12 lat (pomiar parametrów farmakokinetycznych przy wykorzystaniu metody chromogennej); [IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. <i>half-life</i>). CL – klirens (ang. <i>clearance</i>). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>). Vss – objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution at steady state</i>); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu/dawkę (ang. <i>dose normalized area under the concentration–time curve</i>)] [7].	61
Wykres 5. Porównanie pomiędzy rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiar przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala liniowa [13]).	87
Wykres 6. Porównanie pomiędzy rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) a rFVIII (oktokog alfa) w zakresie zmiany średnich aktywności czynnika FVIII w zależności od czasu (pomiar przeprowadzono z zastosowaniem jednostopniowego testu krzepnięcia – skala logarytmiczna [13]).	88

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) efmoroktokogu alfa – produktu leczniczego Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci (w wieku do 18. roku życia) z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [174] i *Cochrane Collaboration* [175] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [176]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (P.M., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 23.06.–10.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania 10.08.2015), aktualizacja wyszukiwania w dniach 05.05.–10.05.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2016 dla baz *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz 10.05.2016 rok dla *Trip Database* oraz U.S. National of Health (www.clinicaltrials.gov)). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 79. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu A.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Hemophilia OR Haemophilia OR Haemophilia A OR Hemophilia A OR Hemophilia As OR Hemophylia Type a OR Haemophilia Vera OR Hemophilia Vera OR Hemophilia Plasma OR True Haemophilia OR True Hemophilia OR Congenital Hemophilia A OR Congenital Hemophilia As OR Congenital Antihemophilic Factor Deficiency OR Congenital Antihemophilic Factor Deficiency OR Congenital Antihemophilic Globulin Deficiency OR Congenital Antihemophilic Globulin Deficiency OR Congenital Blood Clotting Factor 8 Deficiency OR Congenital Blood Clotting Factor VIII Deficiency OR Congenital Clotting Factor 8 Deficiency OR Classic Hemophilia OR Classic Hemophilias OR Classic Haemophilia OR Autosomal Hemophilia A OR Autosomal Hemophilia As OR AHF Deficiency OR AHG Deficiency)</i>
AND	
Technologia wnioskowana (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc)	<i>(Eloctate OR Elocta OR rFVIIIc OR rFVIIIc protein OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein OR Recombinant Factor 8 Fusion Fc Protein)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)	<i>(Recombinant Factor VIII OR Human Coagulation Factor VIII (Recombinant) OR Human Recombinant Blood Clotting Factor 8 OR Recombinant Antihemophilic Factor VIII OR Recombinant Antihemophilic Factor VIII OR Recombinant Antihemophilic Factor 8 OR Recombinant Antihemophilic Factor 8 OR Recombinant Coagulation Factor VIII OR Recombinant Factor VIII OR BAY W 6240 OR BAY W6240 OR OR Octocog Alfa OR Octocog Alpha OR Antihemophilic Factor VIII Complex (Human, Monoclonal) OR Antihemophilic Factor VIII Complex (Human, Monoclonal) OR Advate OR Recombinate OR Kogenate OR Kogenate Bayer OR Kogenatebayer OR Bioclata OR Helixate Nexgen OR Helixatenexgen OR Helixate OR Factane)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 80. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynniki krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A (data ostatniego wyszukiwania: 5.05.2016 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		10.08.2015	5.05.2016	10.08.2015	5.05.2016	10.08.2015	5.05.2016
Problem zdrowotny (populacja)							
#1	<i>(Hemophilia OR Haemophilia OR Haemophilias A OR Hemophilia A OR Hemophilia As OR Hemophyllia Type a)^{1,3}</i> <i>'hemophilia'/exp OR hemophilia OR 'haemophilia'/exp OR haemophilia AND a OR 'hemophyllia'/exp OR hemophyllia AND a OR 'hemophilia'/exp OR hemophilia AND as OR hemophyllia AND type AND a²</i>	24 443	25 182	2 221	2 312	800	886
#2	<i>(Haemophilia Vera OR Hemophilia Vera OR Hemophilia Plasma OR True Haemophilia OR True Hemophilia)^{1,3}</i> <i>'haemophilia'/exp OR haemophilia AND vera OR 'hemophilia'/exp OR hemophilia AND vera OR 'hemophyllia'/exp OR hemophyllia AND ('plasma'/exp OR plasma) OR true AND ('haemophilia'/exp OR haemophilia) OR true AND ('hemophyllia'/exp OR hemophyllia)²</i>	3 779	3 902	30 093	31 097	160	180
#3	<i>(Congenital Hemophilia A OR Congenital Hemophilia As OR Congenital Antihemophilic Factor Deficiency OR Congenital Antihemophilic Factor Deficiency OR Congenital Antihemophilic Globulin Deficiency OR Congenital Blood Clotting Factor 8 Deficiency OR Congenital Blood Clotting Factor VIII Deficiency OR Congenital Clotting Factor 8 Deficiency)^{1,3}</i> <i>congenital AND ('hemophilia'/exp OR hemophilia) AND a OR congenital AND ('hemophyllia'/exp OR hemophyllia) AND as OR congenital AND antihemophilic AND factor AND deficiency OR congenital AND antihemophilic AND factor AND deficiency OR congenital AND antihemophilic AND ('globulin'/exp OR globulin) AND deficiency OR congenital AND antihemophilic AND ('globulin'/exp OR globulin) AND deficiency OR congenital AND ('blood'/exp OR blood) AND clotting AND factor AND 8 AND deficiency OR congenital AND ('blood'/exp OR blood) AND clotting AND factor AND viii AND deficiency OR congenital AND clotting AND factor AND 8 AND deficiency²</i>	19 031	19 586	1 559	1 616	73	78
#4	<i>(Classic Hemophilia OR Classic Hemophilias OR Classic Haemophilia OR Autosomal Hemophilia A OR Autosomal Hemophilia As OR AHF Deficiency OR AHG Deficiency)^{1,3}</i> <i>classic AND ('hemophilia'/exp OR hemophilia) OR classic AND hemophilias OR classic AND ('haemophilia'/exp OR haemophilia) OR autosomal AND ('hemophilia'/exp OR hemophilia) AND a OR autosomal AND ('hemophyllia'/exp OR hemophyllia) AND as OR ahf AND deficiency OR ahg AND deficiency²</i>	18 698	19 220	236	249	14	16
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	24 671	25 422	31 305	32 363	825	913
Technologia wnioskowana (efmoroktokog alfa)							
#6	<i>(Eloctate or Elocta)^{1,3}</i> <i>'eloctate'/exp OR eloctate OR elocta²</i>	16	24	2 939	3 077	1	1
#7	<i>(rFVIIIc OR rFVIIIc protein)^{1,3}</i> <i>rfviiiic AND ('protein'/exp OR protein)²</i>	18	28	87	98	2	5
#8	<i>(Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein OR Recombinant Factor 8 Fusion Fc Protein)⁴</i>	207	156	428	465	22	26

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		10.08.2015	5.05.2016	10.08.2015	5.05.2016	10.08.2015	5.05.2016
	<i>recombinant AND factor AND viii AND fusion AND fc AND ('protein'/exp OR protein) OR recombinant AND factor AND 8 AND fusion AND fc AND ('protein'/exp OR protein)²</i>						
#9	#6 OR #7 OR #8^{1, 2, 3}	210	159	3 300	3 466	23	28
Komparator (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII [oktokog alfa])							
#10	<i>(Recombinant Factor VIII OR Human Coagulation Factor VIII (Recombinant) OR Human Recombinant Blood Clotting Factor 8 OR Recombinant Antihemophilic Factor VIII OR Recombinant Antihemophilic Factor VIII OR Recombinant Antihemophilic Factor 8 OR Recombinant Antihemophilic Factor 8 OR Recombinant Coagulation Factor VIII OR Recombinant Factor VIII)^{1, 3} (recombinant AND factor AND viii OR 'human'/exp OR human AND coagulation AND factor AND viii AND recombinant OR 'human'/exp OR human AND recombinant AND ('blood'/exp OR blood) AND clotting AND factor AND 8 OR recombinant AND antihemophilic AND factor AND viii OR recombinant AND antihemophilic AND factor AND viii OR recombinant AND antihemophilic AND factor AND 8 OR recombinant AND antihemophilic AND factor AND 8 OR recombinant AND coagulation AND factor AND viii OR recombinant AND factor AND viii)²</i>	5 388	5 846	3 839	4 029	226	264
#11	<i>(BAY W 6240 OR BAY W6240)^{1, 3} (bay AND w AND 6240 OR (bay AND w6240))²</i>	28 335	30 467	2 939	3	2	1
#12	<i>(Octocog Alfa OR Octocog Alpha)^{1, 3} (octocog AND alfa OR octocog AND alpha)²</i>	8	8	2	3	0	1
#13	<i>(Antihemophilic Factor VIII Complex (Human, Monoclonal) OR Antihemophilic Factor VIII Complex (Human, Monoclonal))^{1, 3} (antihemophilic AND factor AND viii AND complex AND human, AND monoclonal OR antihemophilic AND factor AND viii AND complex AND human, AND monoclonal)²</i>	171	174	3	3	0	0
#14	<i>(Advate OR Recombinate OR Kogenate OR Kogenate Bayer OR Kogenatebayer OR Bioclata OR Helixate Nexgen OR Helixatenexgen OR Helixate OR Factane)^{1, 3} (advate OR recombinant OR kogenate OR (kogenate AND bayer) OR kogenatebayer OR bioclata OR (helixate AND nexgen) OR helixatenexgen OR helixate OR factane)²</i>	658	775	2 944	1 212	25	31
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14^{1, 2, 3}	34 154	36 793	4 350	4 576	235	272
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (ogólnie)							
#16	#5 AND #9	28	38	2 400	2 535	5	8
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (opracowania wtórne)							
#17	#16*	4	7	40	45	1	1
#18	#17^	4	7	40	45	-	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (badania pierwotne)							
#19	#16**	8	10	2 220	2 164	4	7
#20	#19^	8	10	2 206	2 150	-	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana AND komparator (oktokog alfa)							
#21	#16 AND #15	26	36	1 794	1 899	4	7
#22	#21**	8	10	1 537	1 630	4	7
#23	#22^	8	10	1 528	1 620	-	-
Problem zdrowotny (populacja) AND komparator (szerokie wyszukiwanie – badania pierwotne)							
#24	#5 AND #15**	636	610	2 674	2 838	108	135
#25	#24^	604	577	2 646	2 807	-	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched. **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne oraz dwa pierwotne otwarte badania kliniczne (KIDS A-LONG i A-LONG) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A, jak również 1. badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań KIDS A-LONG i A-LONG. Dodatkowo zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności i 5 badań nieopublikowanych dotyczących efmoroktokogu alfa. Nie odnaleziono żadnych badań zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną efmoroktokogu alfa w bezpośrednim porównaniu do oktokogu alfa. Przeprowadzono ponowny przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (efmoroktokog alfa) oraz komparatora (oktokog alfa) w analizowanym wskazaniu i umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ich efektów klinicznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 13 pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora - oktokogu alfa. Ze względu na brak wspólnego komparatora nie istniała możliwość porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych, natomiast ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dla efmoroktokogu alfa i oktokogu alfa dotyczyły różnych populacji (populacja dzieci do 18. roku życia oraz populacja mieszana uwzględniająca dzieci i dorosłych) oraz różnych schematów leczenia i stosowanego dawkowania jak również ze względu na różnice w długości trwania okresu leczenia i obserwacji nie było możliwości przeprowadzenia agregacji wyników badań dla ocenianych interwencji.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 81. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A (data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2016 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			10.08.2015	10.05.2016
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	2	2
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	48	66
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	131	161
		<i>Eloctate or Elocta</i>	0	0
Health Canada (HC)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein OR eloctate or elocta</i>	0	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	10	10
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	130	215
Trip Database	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	33	30
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	0	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>rFVIII Fc OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein</i>	9	9

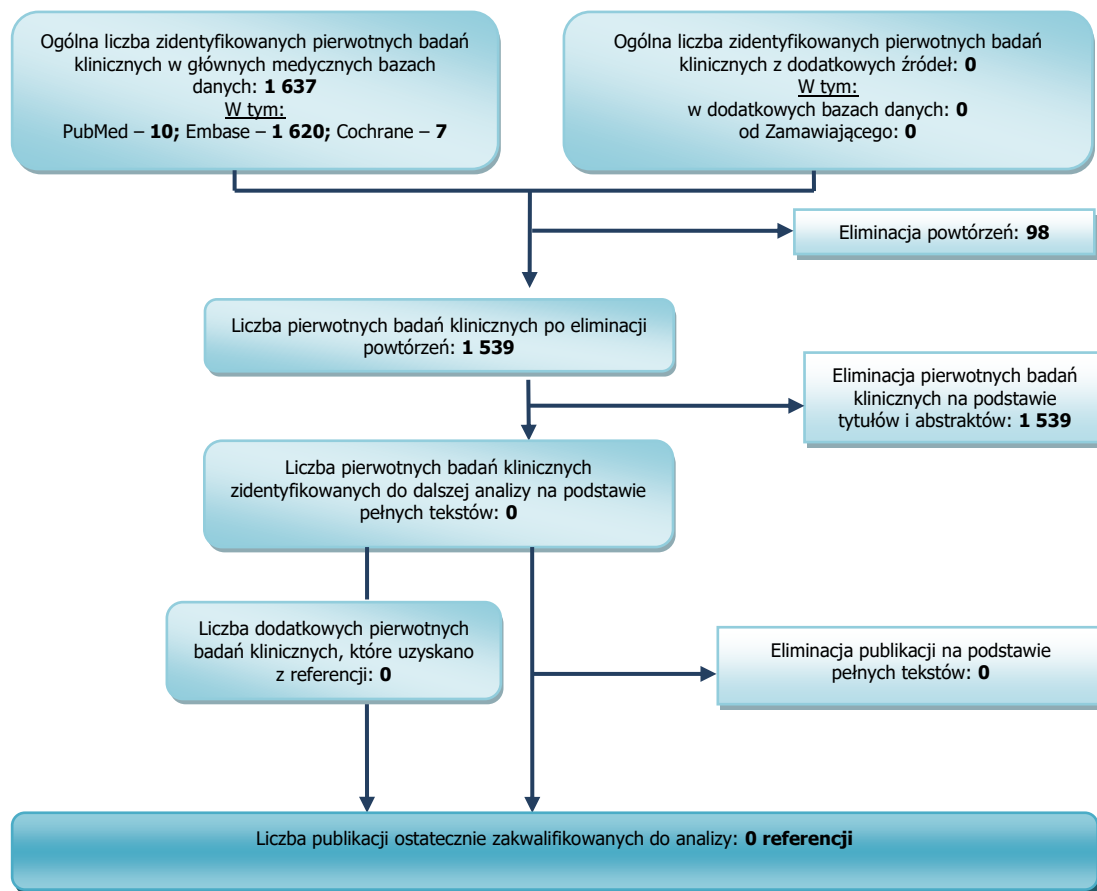
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

- 4 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta® [67], streszczenie EPAR dla społeczeństwa [68], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Elocta® [69], ulotka informacyjna odnaleziona na stronach FDA [70]; w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono również dane z badania pierwotnego opisanego w referencji [11]–[12]).

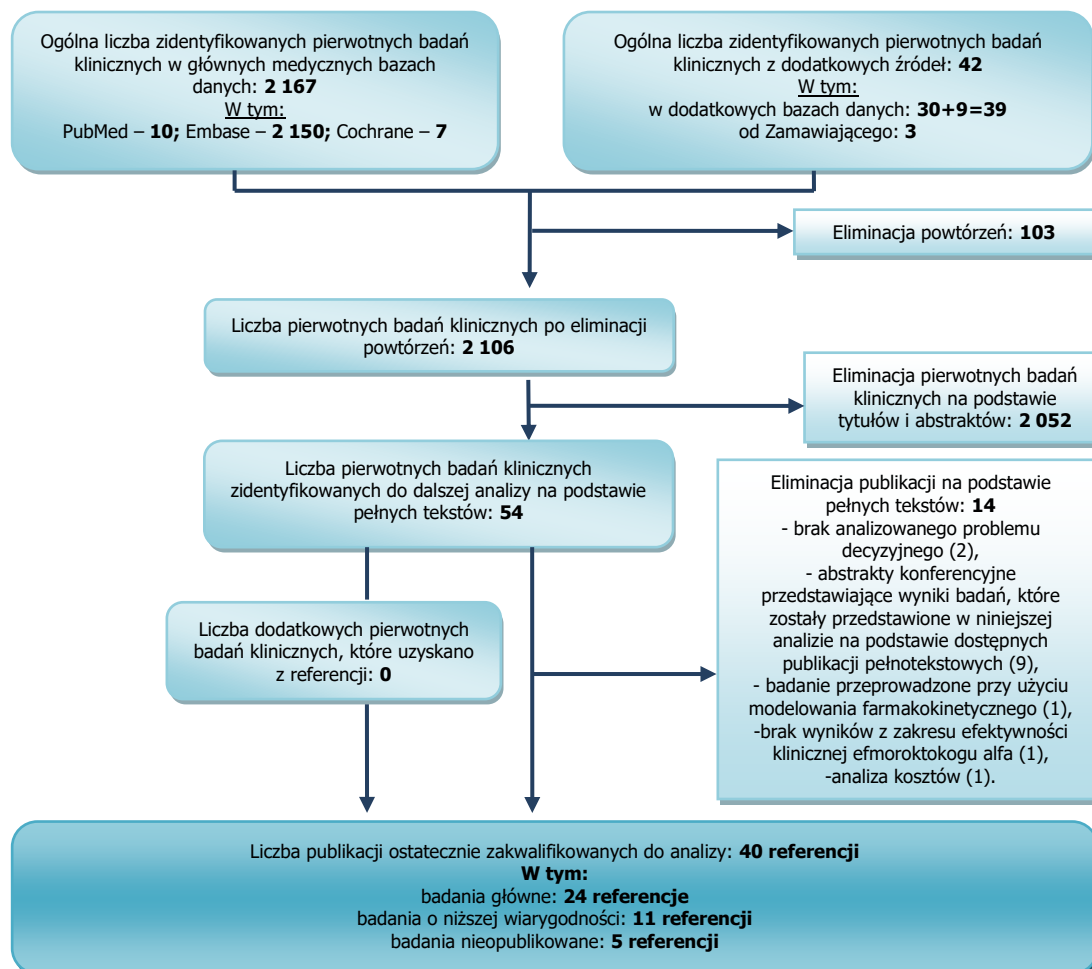
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) względem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania analizowanej interwencji (efmoroktokog alfa) i komparatora (oktokog alfa).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania wszystkich pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania technologii wnioskowanej

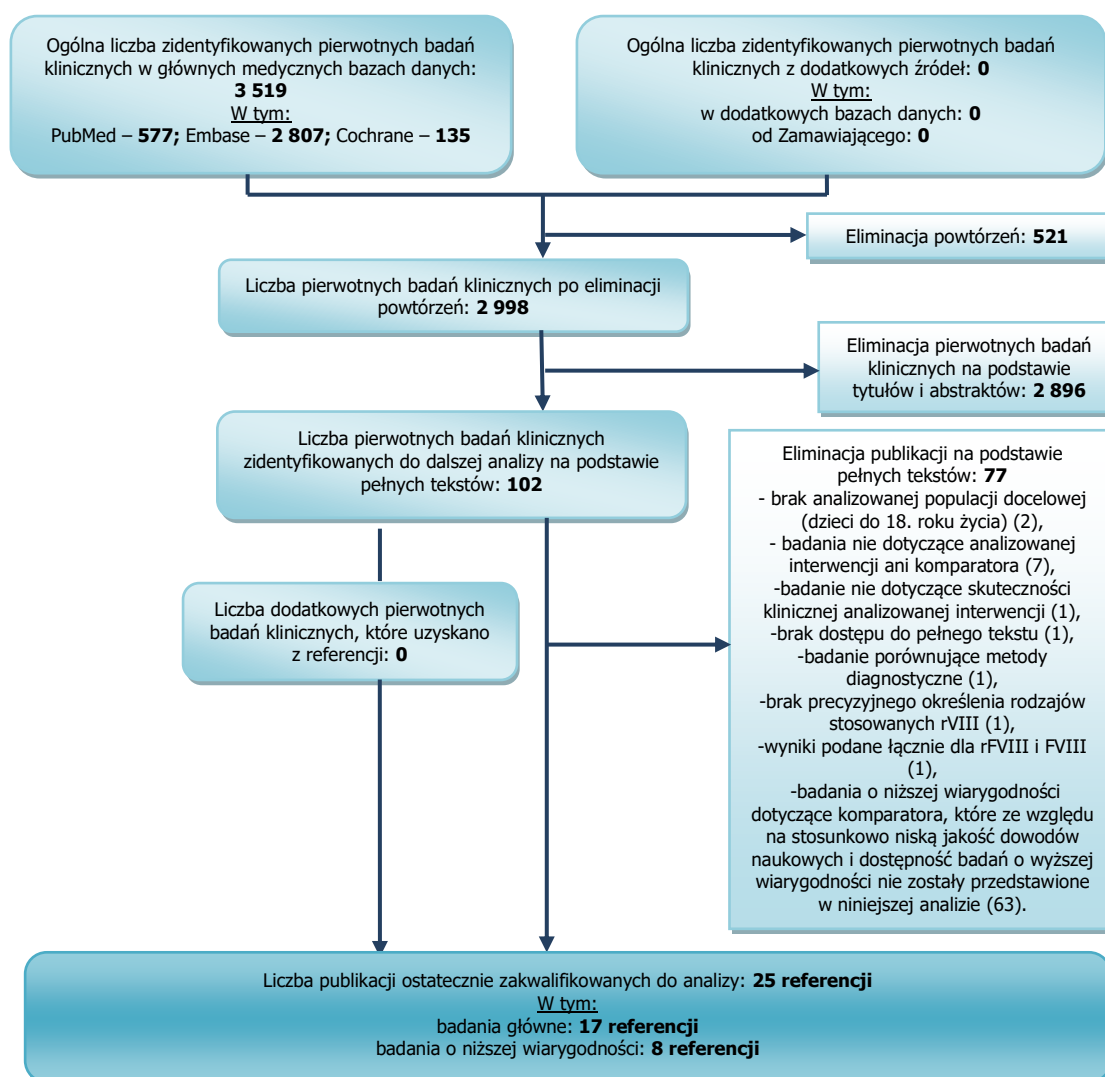


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 17 pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej efmoroktokogu alfa, opisanych w 40 referencjach:

- 2 badania obserwacyjne: KIDS A-LONG [1]–[8], A-LONG [8]–[17],
- 1 badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań KIDS A-LONG i A-LONG [18]–[24],
- 9 badań o niższej wiarygodności [51]–[53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61],
- 5 badań nieopublikowanych [62], [63], [64], [65], [66].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla efektywności klinicznej komparatora – oktokoog alfa



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 13 pierwotnych badań klinicznych opisanych w 25 referencjach:

- 6 badań z randomizacją/ z randomizacją tylko w jednej fazie badania [25], [26], [27], [28], [29]–[38], [39]–[41],
- 1 badanie kohortowe [42]–[43],
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną [44],
- 5 prospektywnych badań opisowych bez grupy kontrolnej [46], [47], [48], [49], [50].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
- w których rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) podawano w populacji pacjentów tylko powyżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 82. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię A.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania niebędące przeglądem systematycznym, metaanalizą, raportem HTA, analizą zbiorczą	George 2015 [80]; Carcao 2014 [81]; Mancuso 2014 [82]; Shapiro 2013 [83], Shapiro 2007 [101], Ing i wsp. 2016 [95]; George i wsp. 2015 [100]
Brak analizowanej interwencji	Iorio 2014 [84]; Kavakli 2014 [116]; Kavakli 2015 [117]; Powell 2012 [118]*, Lalezari 2014 [119]*, Lalezari 2014 (2) [120]*, Shirahata [122]
Populacja osób dorosłych - brak analizowanej populacji	[102]; Spira 2008 [103]; Collins 2010 [104]; Di Paola 2007 [105]; Aznar 2014 [106]; Tiede 2013 [107]; Coyle 2014 [108]; Takedani 2010 [109]; Tang 2009 [110]; Klamroth 2011 [111]; Bacon 2011 [112]
Badania o niższej wiarygodności dotyczące komparatora, które ze względu na stosunkowo niską jakość dowodów naukowych i dostępność badań o wyższej wiarygodności nie zostały przedstawione w niniejszej analizie	Valentino i wsp. 2014 [123]; Gouw i wsp. 2007 [124]; Gouw i wsp. 2007 [125]; Gouw i wsp. 2007 [126]; Rivard i wsp. 2013 [127]; Kempton i wsp. 2006 [128]; Mulcahy i wsp. 2005 [129]; White i wsp. 1997 [130]; Blanchette i wsp. 2008 [131]; Scharrer i wsp. 2002 [132]; Aygören-Pürsün i wsp. 1997 [133]; Lusher i wsp. 1993 [134]; Wu i wsp. 2004 [135]; Musso i wsp. 2008 [136]; Zhang i wsp. 2011 [137]; Zhang i wsp. 2011 [138]; Zhao i wsp. 2015 [139]; Zhao i wsp. 2014 [140]; Martinowitz i wsp. 2009 [141]; Vidovic i wsp. 2010 [142]; Delumeau i wsp. 2008 [143]; Rubinger i wsp. 2008 [144]; Shi i wsp. 2007 [145]; Yoshioka i wsp. 2001 [146]; Yoshioka i wsp. 2003 [147]; Yoshioka i wsp. 2006 [148]; Den Uijl i wsp. 2009 [149]; Négrier i wsp. 2008 [150];

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	Chen i wsp. 2012 [151]; Hu i wsp. 2014 [152]; Pollmann i wsp. 2013 [153]; Pollmann i wsp. 2011 [154]; Young i wsp. 2009 [155]; Tang i wsp. 2003 [156]; Oldenburg i wsp. 2013 [157]; Oldenburg i wsp. 2015 [158]; Oldenburg i wsp. 2015 [159]; Oldenburg i wsp. 2014 [160]; Rocino i wsp. 2006 [161]; Valentino i wsp. 2009 [162]; Rocino i wsp. 2001 [163]; Tran i wsp. 2014 [164]; Klamroth i wsp. 2016 [173]
Abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań, które zostały przedstawione w niniejszej analizie na podstawie dostępnych publikacji pełnotekstowych	Chalmers i wsp. 2015 [86]; Shapiro i wsp. 2013 [87]; Young i wsp. 2013 [88]; Shapiro i wsp. 2014 [89]; Ragni i wsp. 2013 [90]; Mahlangu i wsp. 2013 [91]; Mahlangu i wsp. 2013 [92]; Young i wsp. 2015 [93]; Pasi i wsp. 2015 [98]
Badanie dotyczące skuteczności klinicznej komparatora dla którego nie uzyskano pełnego testu	[165] Brackmann i wsp. 1993
Badanie dotyczące oceny przydatności prowadzenia dzienników elektronicznych u pacjentów z hemofilią	Schafer i wsp. 2012 [113];
Badanie niższej wiarygodności nie dotyczące ani analizowanej interwencji ani komparatora	Reding i wsp. 2014 [114]; Santagostino i wsp. 2012 [121];
Badanie będące analizą zbiorczą wyników pochodzących z badań nie dotyczących analizowanej interwencji ani komparatora	Kavakli i wsp. 2012 [115];
Badanie dotyczące porównania różnic w wynikach oznaczeń aktywności czynnika VIII przeprowadzanych za pomocą różnych testów analitycznych	Sommer i wsp. 2014 [85]
Badanie pierwotne, w którym nie sprecyzowano jakie stosowano rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII	Peyvandi i wsp. 2015
Badanie pierwotne dotyczące porównania stosowanych metod diagnostycznych u pacjentów z hemofilią A	Funk i wsp. 2015 [171]
Badania pierwotne dotyczące produktu leczniczego Adynovate®, (stanowiącego pegylowaną wersję preparatu Advate®), która nie jest stosowana w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, jak również nie jest objęta refundacją na terenie Polski.	Konkle i wsp. 2015 (1) [167]; Konkle i wsp. 2015 (2) [168]; Konkle i wsp. 2015 (3) [169]; Ma i wsp. 2015 [170]
Badanie pierwotne dotyczące efmoroktokogu alfa, w którym ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono w oparciu o model farmakokinetyczny.	Gringeri i wsp. 2015 [99]
Badanie pierwotne, którego celem była ocena zastosowania włączenia (dostępu) centralnego a nie ocena skuteczności czy bezpieczeństwa stosowanego czynnika krzepnięcia, dodatkowo w badaniu nie sprecyzowano jaki czynnik krzepnięcia VIII został zastosowany u pacjentów	Fonseca i wsp. 2016 [97]
Badanie retrospektywne połączone z analizą kosztów dotyczących stosowania poszczególnych osoczopochodnych lub konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia	Rocino i wsp. 2016 [96]
Publikacja dotycząca efmoroktokogu alfa ale brak w niej wyników z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji, przedstawia jedynie proponowany schemat badania, które pozwoliłoby na zbadanie czy produkt leczniczy Elocta® podawany przed wystąpieniem krwawienia może zapobiegać rozwojowi inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII.	Ragini i wsp. 2015 [94]
Badanie pierwotne dotyczące komparatora, przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym wyniki zaprezentowano łącznie dla pacjentów przyjmujących oktokog alfa i pacjentów przyjmujących osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII.	Karimi i wsp. 2015 [166]

*referencje dotyczące badania o akronimie LIPLONG. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie, z uwagi na fakt, iż rekombinowany czynnik rFVIII-FS był podawany pacjentom w postaci rozpuszczonej w liposomowym roztworze (w celu zamaskowania wobec drugiego leku stosowanego w badaniu – BAY 79-4980) – rFVIII-FS-POPC (ang. *phosphatidylcholine-alone non-pegylated liposomes*), w związku z czym nie stanowił komparatora dla analizowanej interwencji.

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Elocta[®] (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [67].

W przypadku analizowanego komparatora informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa) znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Advate[®] (oktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [187].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 83. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa					
Badanie o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8]	<p>Wieloośrodkowe (23 ośrodki) badanie III fazy, otwarte (ang. <i>open label</i>), opisowe (seria przypadków), typ IVA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> październik 2012 – grudzień 2013.</p> <p><u>Sponsor:</u> Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Dzieci w wieku do 12 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczone czynnikami VIII.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 71 pacjentów podzielono na 2 grupy: grupa 1 chorzy w wieku do 6 lat (N=36), grupa 2 chorzy w wieku od 6 do 12 lat (N=35).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> rFVIIIIFc – efmorktokog alfa w postaci wlewu dożylnego 2 razy na tydzień w dawce 25 j.m./kg w 1. dniu i 50 j.m./kg w 4. dniu). Maksymalna dawka wynosiła 80 j.m./kg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (główny punkt końcowy,) - profil farmakokinetyczny stosowanych leków, - roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>; ABR) z uwzględnieniem typu krwawienia (krwawienie o charakterze samoistnym lub pourazowym) i miejsca krwawienia, - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym do stawów, - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia rFVIIIIFc (efmorktokog afa) w przypadku wystąpienia krwawienia o charakterze samoistnym oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie, - zastosowana dawka efmorktokogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia, aż do momentu zatrzymania krwawienia, - liczba podanych wstrzyknięć efmorktokogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia, - ogólne roczne zużycie efmorktokogu alfa przez jednego pacjenta stosowanego w zapobieganiu i leczeniu epizodów krwawienia, - czas od podania ostatniego wstrzyknięcia efmorktokogu alfa do momentu zatrzymania krwawienia, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy: CHO-KLAT, Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale, EQ-5D-Y - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa 1:</u> 33 z 36 osób ukończyły badanie (2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu, 1 osoba zrezygnowała z powodu wystąpienia działań niepożądanych).</p> <p><u>Grupa 2:</u> 34 z 35 osób ukończyły badanie (1 osoba wycofana z protokołu badania).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii A (czynnik VIII <1% normy lub udokumentowany genotyp powodujący wystąpienie ciężkiej postaci hemofilii A), - osoby płci męskiej w wieku <12 lat i o wadze ≥13 kg, - uprzednio stosowanie przez co najmniej 50 dni rFVIII lub FVIII, - w przypadku HIV pozytywnego: wymagane aktualne badania laboratoryjne (do 6 miesięcy); liczba płytek krwi ≥100 tys. komórek/μl, liczba limfocytów CD4 ≥200 komórek/μl, miano wirusa <400 kopii/ml, - brak obecnie lub w historii powikłania inhibitorem, - gotowość i zdolność do ukończenia szkolenia przez rodzica/rodziców/opiekuna prawnego, - zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka udziału w badaniu, świadoma zgoda opiekuna prawnego, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem VIII lub podaniem immunoglobulin IV, - aktywna choroba nerek lub wątroby (w ocenie badacza i dokumentacji medycznej), - jakiegokolwiek współistniejące istotne klinicznie choroby, - aktualne leczenie systematyczne w postaci chemioterapii i/lub z zastosowaniem leków immunosupresyjnych z wyjątkiem: stosowania sterydów w leczeniu astmy oskrzelowej lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień, - udział w ciągu ostatnich 30 dni w jakimkolwiek badaniu klinicznym z udziałem eksperymentalnych leków, - operacja w ciągu 30 dni przed badaniami

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					przesiewowymi.
Badanie o akronimie A-LONG [8]–[17]	Wieloośrodkowe (60 ośrodków w 19 krajach) badanie z częściową randomizacją, III fazy z grupami równoległymi, otwarte (ang. <i>open label</i>), typ IIC [^] <u>Czas badania:</u> listopad 2010 – lipiec 2012. <u>Sponsor:</u> Biogen. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.	Pacjenci w wieku 12-65 lat z ciężką postacią hemofilii A wcześniej leczeni czynnikami VIII. <u>Liczebność grup</u> 165 uczestników przydzielono do 3 grup: grupa 1 (N=118), grupa 2 (N=24), grupa 3 (N=23). <u>Schemat leczenia</u> Grupa 1: leczenie profilaktyczne 2 razy w tygodniu; dawka początkowa efmoroktokogu alfa wynosiła 25 j.m./kg w 1. dniu, 50 j.m./kg w dniu 4., następnie dawka zindywidualizowana w przedziale od 25 do 65 j.m./kg co 3 do 5 dni w celu utrzymania minimalnego stężenia efmoroktokogu alfa w zakresie 1% do 3% normy. Grupa 2: cotygodniowe leczenie profilaktyczne; efmoroktokog alfa w dawce 65 j.m./kg raz w tygodniu Grupa 3: leczenie doraźne; dawka początkowa efmoroktokogu alfa 50 j.m./kg następnie w przedziale od 10 do 50 j.m./kg w zależności od nasilenia krwawienia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥50 dni ekspozycji (ang. <i>exposure day; ED</i>).	- roczny wskaźnik krwawień (ABR), - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym (grupa II vs grupa III), - przerwy między kolejnymi dawkami efmoroktokogu alfa (grupa I) - zastosowana profilaktyczna dawka efmoroktokogu alfa na wstrzyknięcie (grupa I vs grupa II), - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa , - zastosowana dawka efmoroktokogu alfa w terapii doraźnej, - liczba podanych wstrzyknięć efmoroktokogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia - czas od podania ostatniego wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa do momentu zatrzymania krwawienia, - roczny wskaźnik krwawień (ABR) z uwzględnieniem typu i miejsca krwawienia, - liczba wstrzyknięć efmoroktokogu alfa na pacjenta na rok, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D (ocena za pomocą wizualnej skali analogowej), Haemo-QoL (pacjenci w wieku 13–16 lat) lub Haem-A-QoL (pacjenci w wieku ≥ 17 lat), - rezygnacja z udziału w badaniu, - ocena badacza/lekarz dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu (grupa IV), - liczba zastrzyków i dawka niezbędna do utrzymania hemostazy w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV), -szacowana utrata krwi w czasie zabiegu chirurgicznego (grupa IV), - liczba transfuzji krwi wymagana do zabiegu chirurgicznego (grupa IV), - profil bezpieczeństwa.	153 z 165 uczestników ukończyło badanie. <u>Grupa 1:</u> 112 z 118 osób wycofały zgodę na udział w badaniu, 1 osoba zmarła, 2 osoby zrezygnowały z udziału w badaniu w wyniku decyzji lekarza, 1 osoba brak znanej przyczyny). <u>Grupa 2:</u> 19 z 24 osób ukończyło badanie (2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu, 2 osoby zrezygnowały z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 osoba brak znanej przyczyny). <u>Grupa 3:</u> 22 z 23 osób ukończyły badanie (1 osoba brak znanej przyczyny).	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii A (czynnik VIII <1% normy lub udokumentowany genotyp powodujący wystąpienie ciężkiej postaci hemofilii), - osoby płci męskiej w wieku >12 lat i o wadze ≥40 kg, - uprzednie stosowanie przez co najmniej 150 dni rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia VIII, - co najmniej 12 epizodów krwawienia w ostatnich 12 miesiącach (w przypadku pacjentów stosujących leczenie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia), - liczba płytek krwi ≥100 tys. komórek/ μ l, - liczba limfocytów CD4 ≥200 komórek/ μ l w przypadku HIV pozytywnego wyniku testu, - pisemna zgodna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A, - aktywna choroba nerek lub wątroby (w ocenie badacza i dokumentacji medycznej), - występowanie w historii powikłania inhibitorem czynnika VIII, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem VIII lub podaniem immunoglobuliny IV.

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie ASPIRE [18]–[24]</p>	<p>Wieloośrdkowe, nierandomizowane badanie, otwarte, przedłużona faza badań A-LONG oraz KIDS A-LONG, typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: przewidywany czas zakończenia badania grudzień 2018.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią A, którzy ukończyli udział w badaniu A-LONG lub KIDS A-LONG.</p> <p>Grupa I: profilaktyka zindywidualizowana</p> <p>Grupa II: profilaktyka cotygodniowa</p> <p>Grupa III: profilaktyka zmodyfikowana</p> <p>Grupa IV: leczenie doraźne w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Profilaktyka zindywidualizowana: 2 razy w tygodniu; efmoroktokog alfa w dawce 20–65 j.m./kg w 1 dniu, 40–65 j.m./kg w dniu 4 lub dawka zindywidualizowana w przedziale od 25 do 65 j.m./kg co 3 do 5 dni. Profilaktyka cotygodniowa: efmoroktokog alfa w dawce 65 j.m./kg codziennie przez 7 dni Profilaktyka modyfikowana: pacjenci, u których nie wypracowano optymalnego schematu leczenia opartego na zindywidualizowanej lub cotygodniowej profilaktyce rozpoczynali profilaktyczne leczenie modyfikowane. Leczenie doraźne: efmoroktokog alfa w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia.</p> <p>Okres obserwacji - mediana czasu trwania badania ASPIRE w momencie prezentowania wstępnych wyników: 80,9 tygodnia dla pacjentów biorących udział w badaniu A-LONG i 23,9 tygodni dla pacjentów biorących udział w badaniu KIDS A-LONG.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: -rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: -roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>; ABR), -liczba dni ekspozycji na efmoroktokog alfa, -ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie epizodów krwawienia, -profil bezpieczeństwa (działania niepożądane), -liczba wstrzyknień i dawka na jedno wstrzyknięcie efmoroktokogu alfa konieczna do zatrzymania krwawienia, -odpowiedź hemostatyczna u pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym.</p>	<p>Z badania utracono 10 pacjentów (4,7%).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci, którzy ukończyli badania A-LONG lub KIDS A-LONG. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akromiimie ESPRIT [25]</p>	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków we Włoszech), otwarte badanie z randomizacją, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: grudzień 1996- grudzień 1999 (okres włączania pacjentów do badania).</p> <p>Sponsor: <i>Baxter Italy</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku 1-7 lat z ciężką postacią hemofilii A (w publikacji nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia VIII).</p> <p><u>Grupa badana:</u> rekombinowany czynnik FVIII – oktokoż alfa, podawany profilaktycznie, N=23 (populacja zrandomizowana); N=21 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> rekombinowany czynnik FVIII – oktokoż alfa podawany doraźnie, N=22 (populacja zrandomizowana); N=19 (populacja analizowana).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci z grupy I byli leczeni profilaktycznie i przyjmowali oktokoż alfa w dawce 25 j.m./kg trzy razy tygodniowo, natomiast pacjenci z grupy II przyjmowali tylko leczenie doraźne (w wypadku wystąpienia epizodu krwawienia) w dawce wynoszącej ≥ 25 j.m./kg co 12-24 godziny aż do całkowitego zaniknięcia krwawienia. W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, podawano dodatkowe dawki oktokożu alfa w analogiczny sposób jak u pacjentów leczonych doraźnie. Stosowane dawki oktokożu alfa u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne mogły być dostosowywane w zależności od oceny lekarza prowadzącego badanie na podstawie obserwacji częstości występowania krwawień, rozmiaru fiolki (500 j.m./fiolkę), utrzymania aktywności czynnika VIII powyżej minimalnego poziomu wynoszącego 1%. Protokół badania dopuszczał zmianę leczenia (przypisanego pacjentom w wyniku randomizacji) na wczesnym etapie</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna częstość występowania klinicznie istotnych epizodów krwawienia (definiowanych jako krwawienia wymagające wdrożenia terapii zastępczej), -występowanie i nasilenie uszkodzeń stawów (potwierdzanych podczas badania radiograficznego łokci, kolan oraz kostek – badanie radiograficzne przeprowadzono na początku badania, co każde 2,5 roku w trakcie trwania badania oraz na zakończenie okresu obserwacji), -radiograficzna ocena zmian w stawach najczęściej dotkniętych krwawieniami. <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - częstość występowania krwawień do stawów, -obecność objawów klinicznych choroby w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego – ocenę ortopedyczną łokci, kolan i kostek przeprowadzano co roku zgodnie z skalą Światowej Federacji Hemofilii – <i>World Federation of Hemophilia Orthopaedic Joint Score</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> - przestrzeganie zaleceń lekarza (ang. <i>compliance</i>) oraz właściwa realizacja leczenia <p>oceniane były w trakcie całego okresu trwania badania biorąc pod uwagę liczbę krwawień niewłaściwie leczonych (opóźnione podanie leku lub brak przyjęcia leku), -liczba pominiętych wstrzyknięć leku, -skuteczność i zasadność zastosowania każdego wkłucia centralnego, -ocena zastosowanego leczenia przez pacjenta i jego rodzinę, -jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL na końcu okresu obserwacji, -liczba zużytych jednostek rekombinowanego czynnika FVIII, konieczność zastosowania wkłucia centralnego oraz rozwój związanych z nim powikłań, -aktywność czynnika krzepnięcia VIII (u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne oktokożem alfa), oceniana co 6 miesięcy bezpośrednio przed wstrzyknięciem leku zgodnie z harmonogramem, -profil bezpieczeństwa (w tym: występowanie działań niepożądanych, rozwój hemofilii</p>	<p>5 z 45 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu po randomizacji, natomiast z okresu obserwacji utracono 8 z 40 pacjentów. Dodatkowo 5 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia inhibitorów czynnika VIII.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka hemofilia A (aktywność FVIII<1%), - wiek od 1. do 7 lat, - brak inhibitora (<0,6 BU/mL). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek kliniczne lub radiologiczne objawy uszkodzenia stawów, - brak epizodów krwawienia w okresie ostatnich 6 miesięcy, - więcej niż dwukrotne krwawienie do tego samego stawu lub mięśnia w wywiadzie, - współwystępujące poważne schorzenia medyczne lub deformacje szkieletu, - brak możliwości długotrwałego udziału w badaniu i pełnego spełnienia warunków terapii.

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>badania, w przypadku gdy lekarz uznał stosowane leczenie za niewystarczające w oparciu o jeden z następujących powodów: wysoka częstotliwość krwawień (≥ 3 krwawienia w miesiącu), rozwój stawu docelowego (definiowanego jako staw do którego występowały co najmniej 3 krwawienia w ciągu 6 miesięcy), krwotok zagrażający życiu, uszkodzenia kości lub chrząstek widoczne podczas obrazowania stawów.</p> <p>Okres obserwacji: około 10 lat (mediana okresu obserwacji wynosiła 82,5 miesiąca [zakres: 2–163 miesiące]).</p>	powikłanej inhibitorem FVIII).		
Abshire i wsp. 2000, [26]	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w Europie i Południowej Ameryce), otwarte badanie kliniczne z randomizacją i grupami naprzemiennymi tylko w I etapie badania – badanie biorównoważności, w II i III etapie badanie bez randomizacji, typ IIC[^].</p> <p>Czas trwania badania: 1996-1998.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p><u>Grupa badana:</u> rekombinowany czynnik FVIII – oktokog alfa (produkt Kogenate Bayer lub Kogenate), N=35 (faza I), N=71 (faza II/III).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W I fazie badania pacjenci przyjęli naprzemiennie po 2 wstrzyknięcia leku (rFVIII - Kogenate i rFVIII-FS - Kogenate Bayer) w dawce 50 j.m./kg z 4-5-dniowym okresem wymywania, natomiast fazę II/III rozpoczęto od 2-4 tygodni leczenia profilaktycznego – 20 j.m./kg rFVIII-FS trzy razy w tygodniu, po czym pacjenci powrócili do terapii na żądanie stosowanej przed rozpoczęciem badania lub kontynuowali leczenie profilaktyczne.</p> <p>Okres obserwacji: 18-24 miesięcy.</p>	<p>- liczba wstrzyknięć na każdy epizod krwawienia (główny punkt końcowy badania), -liczba subiektywnych ocen odpowiedzi na leczenie, dokonywana przez pacjentów dla każdego krwawienia za pomocą 4-punktowej skali (brak odpowiedzi, umiarkowana odpowiedź, dobra odpowiedź, znakomita odpowiedź na leczenie), ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana przez pacjenta, -parametry farmakokinetyczne, -odzysk czynnika krzepnięcia VIII w osoczu po 10 minutach w 0, 4, 12 i 24 tygodniu, -rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, -profil bezpieczeństwa oceniany na podstawie częstości występowania działań niepożądanych.</p>	34 pacjentów z I fazy badania kontynuowało fazę II/III badania.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka hemofilia typu A (FVIII <1% lub FVIII<2%), - wcześniejsze leczenie zarejestrowanym osoczo pochodnym FVIII przez ≥ 100 ED lub leczenie krioprecypitatem, - wiek 12-60 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność inhibitora FVIII lub w wywiadzie ($\geq 0,6$ BU), - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (100 mm/Hg) - nieprawidłowe funkcjonowanie nerek (kreatynina >1,3 mg/dl), aktywna choroba wątroby, - anemia (Hb <12g/dl), trombocytopenia (liczba płytek krwi $\leq 100\ 000$ mm³, - inne niż hemofilia zaburzenia hematologiczne, zespół nabytego niedoboru odporności, - liczba limfocytów CD4 ≤ 400 komórek/mm³ - pacjenci ciężko reagujący na FVIII lub wymagający leczenia wstępnego przed wstrzyknięciem FVIII, - leczenie inhibitorami proteazy w czasie rozpoczęcia badania - terapia interferonem w wywiadzie, leczenie lekami eksperymentalnymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Powell i wsp., 2007, [27]	<p>Wieloośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, grupy naprzemiennie, typ IIA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Bayer HealthCare.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 4/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-60 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktoko alfa (BAY 79-4980, produkt leczniczy Kogenate[®]), N=13.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktoko alfa (produkt Kogenate Bayer[®]), N=13.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci początkowo przyjmowali jedną dawkę oktoko alfa w formacji sacharozowej (produkt Kogenate Bayer[®]) (35 j.m./kg), a po 12 dniach okresu obserwacji i 2 dniach okresu eliminacji leku (ang. <i>washout period</i>) jedną dawkę pegylowanego oktoko alfa w formacji sacharozowej (BAY 79-4980) w dawce zawierającej wysoką koncentrację liposomów (22 mg/kg) lub niską koncentrację liposomów (13 mg/kg), lub jako pierwszą dawkę preparat BAY 79-4980 (13 mg/kg lub 22 mg/kg) a następnie, po 14 dniach, standardową wersję oktoko alfa w formacji sacharozowej w dawce 35 j.m./kg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 dni.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: -częstotliwość, nasilenie oraz czas trwania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w trakcie jak i po pojedynczym wstrzyknięciu leku.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: -ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o monitorowanie epizodów krwawienia, analizę hematologiczną, kliniczne analizy chemiczne, profil lipidowy, koagulację, aktywację układu dopełniacza, poziom inhibitora FVIII (oceniany za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen), analizę moczu, analizę objawów czynności życiowych oraz elektrokardiogram, -profil farmakokinetyczny.</p>	<p>Dwóch pacjentów nie ukończyło badania – jeden z powodu działań niepożądanych, drugi wycofany z powodu wysokiej aktywności FVIII przed badaniem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII <1%), - wiek: 12-60 lat, - pacjenci wcześniej leczeni z łącznym ≥200 ED na produkty FVIII i ≥20 ED w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - brak inhibitora w wywiadzie (FVIII<0,6 BU/ml) - brak objawów ciężkiego krwawienia w dniu wstrzyknięcia, - brak leczenia w ciągu 4 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - AIDS, nieprawidłowe funkcjonowanie nerek, aktywna choroba wątroby, anemia, trombocytopenia, - inne niż hemofilia A zaburzenia hematologiczne, - wysokie ciśnienie, - dyslipidemia, - poważne reakcje na produkty FVIII w wywiadzie, - wcześniejsze leczenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy z zastosowaniem interferonów lub jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań klinicznych, - reakcje alergiczne lub poważne reakcje na liposomy / pegylowaną komponentę preparatu.</p>
Tarantino i wsp., 2004 [28]	<p>Kontrolowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie, grupy naprzemiennie z randomizacją w I fazie badania-badanie biorównoważności i w III fazie badania – badanie profilu farmakokinetycznego, W II etapie owtarte badanie bez</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 10 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p><u>Grupa badana:</u> faza I: koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktoko alfa (produkt leczniczy Advate[®] lub Recombinate[®]), N=56, faza II: koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktoko alfa (produkt leczniczy Advate[®]), N=111.</p>	<p>- roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate; ABR</i>) (z rozróżnieniem na pacjentów wypełniających zalecenia terapeutyczne i pacjentów nie wypełniających zaleceń), - ocena profilu farmakokinetycznego, - skuteczność hemostatyczna leczenia epizodów krwawienia oceniana względem wymaganej liczby wstrzyknięć (1, 2, 3 lub ≥4) zgodnie z oceną skuteczności przeprowadzaną zarówno przez pacjentów jak i przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali (znakomita skuteczność – nagłe zmniejszenie</p>	<p>Ze 111 pacjentów włączonych do fazy otwartej badania, ukończyło je 107.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII≤2%), - wcześniejsze leczenie trwające minimum 150 ED, - wiek ≥10 lat, - masa ciała powyżej 35 kg, - osoby z HIV-1, jeśli poziom ich limfocytów CD4+ Wynosił ≥400 mm³, zmierzony dwukrotnie w okresie 12 miesięcy przed badaniem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na RECOMBINATE (R-FVIII), - trwające lub planowane leczenie preparatami immunomodulacyjnymi,</p>

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>randomizacji, typ IIC[^]. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Baxter Healthcare. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Grade:</u> średnia</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> Faza I badania składała się z dwóch wstrzyknięć oktokoгу alfa – produktu leczniczego Recombinate® lub Advate® w dawce 50±5 j.m./kg, przy czym drugie wstrzyknięcie następowała po minimum 72 godzinach od I wstrzyknięcia (leczenie w okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie). W fazie II badania pacjenci stosowali oktokoгу alfa – preparat Advate® w terapii profilaktycznej – przyjmując lek w dawce 25-40 j.m./kg trzy razy tygodniowo. Okres obserwacji: faza I: 72 godziny; faza II: co najmniej 75 ED.</p>	<p>bólu i/lub jednoznaczna poprawa w zakresie obiektywnych objawów krwawienia w czasie około 8 godzin od pojedynczego wstrzyknięcia leku; dobra skuteczność – zdecydowana ulga w bólu i/lub poprawa w zakresie objawów krwawienia w czasie około 8 godzin od wstrzyknięcia leku; dostateczna skuteczność – prawdopodobny lub niewielki korzystny efekt leczenia w czasie około 8 godzin od pierwszego wstrzyknięcia leku, zazwyczaj krwawienie wymaga więcej niż jednego wstrzyknięcia leku; brak skuteczności – brak poprawy lub pogorszenie objawów choroby), -rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, -liczba zastosowanych dawek oktokoгу alfa w trakcie okresu leczenia, -liczba, rodzaj i docelowe miejsce wystąpienia krwotoków, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa.</p>		<p>- chroniczna choroba wątroby, - wykrywalny poziom inhibitora czynnika VIII (przy randomizacji), - wystąpienie inhibitora na poziomie >1BU w wywiadzie.</p>
<p>Badanie o akronimie SPINART [29]-[38]</p>	<p>Wieloośrodkowe (31 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Bułgarii, Rumunii i Argentynie), badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA[^] Czas trwania badania: marzec 2008-wrzesień 2011. Sponsor: Bayer Healthcare. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad:</u> 2/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-50 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII. <u>Grupa badana 1:</u> koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktokoгу alfa (Kogenate Bayer®), terapia profilaktyczna, N=42 (populacja ITT). <u>Grupa badana 2:</u> koncentrat rekombinowanego czynnika FVIII – oktokoгу alfa (Kogenate Bayer®), terapia na żądanie, N=42 (populacja ITT). <u>Schemat leczenia:</u> Grupa I stosowała terapię profilaktyczną - dawkowanie: początkowo trzy razy w tygodniu oktokoгу alfa w dawce 25 j.m./kg; (dawka mogła być zwiększona o 5 j.m./kg pod koniec pierwszego i drugiego roku terapii, odpowiednio do dawki 30 j.m./kg oraz 35 j.m./kg,</p>	<p>Pierwszorządowe punkty końcowe: - liczba wszystkich epizodów krwawienia, które wystąpiły u pacjentów z poszczególnych grup badawczych w okresie pierwszego roku terapii. Drugorzędowe punkty końcowe: - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym , - pacjenta roczny wskaźnik krwawień o charakterze pourazowym, -roczny wskaźnik krwawień do stawów,- -średnia zmiana w obrazie stawów oceniana na podstawie rezonansu magnetycznego oraz za pomocą skali ang. <i>Colorado Adult Joint Assessment Scale</i> względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, -jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego oceniana na podstawie odpowiedniej domeny kwestionariusza Haemo-QoL, - użycie rFVIII-FS (liczba wstrzyknięć leku, dawka, dawka na rok), - profil bezpieczeństwa (działania</p>	<p>Badanie przedwcześnie ukończyło 7 pacjentów z grupy stosującej terapię profilaktyczną oraz 7 pacjentów z grupy stosującej terapię doraźną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII<2%), - wcześniejsze leczenie trwające minimum 150 ED, - wiek 12-50 lat, - ≥150 ED na jakikolwiek produkt FVIII, - brak inhibitora FVIII podczas włączania do badania oraz w historii pacjenta, - brak terapii profilaktycznej trwającej 12 miesięcy z rzędu w okresie ostatnich 5 lat, - 6-24 udokumentowanych epizodów krwawienia w okresie ostatnich 6 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne niż hemofilia zaburzenia hematologiczne, - trombocytopenia, - zaburzenia funkcji nerek, - aktywna choroba wątroby, - stosowanie leków immunomodulacyjnych w okresie ostatnich 3 miesięcy, - poziom limfocytów CD4+ <200 mm³.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		u pacjentów, u których wystąpiło ≥ 12 epizodów krwawienia na rok). Grupa II stosowała leczenie na żądanie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia, oktokog alfa podawano zgodnie z rekomendacjami badacza). Okres obserwacji: 3 lata.	niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane z stosowanym leczeniem, obecność inhibitorów FVIII oceniane za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen).		
Valentino i wsp. 2012 [39]-[41]	Wieloośrodkowe (ośrodki w Europie i Stanach Zjednoczonych), badanie kliniczne, w fazie I z randomizacją, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA ⁺ ; w fazie II bez randomizacji, grupy naprzemiennie, bez zamaskowania, typ IIC ⁺ Czas trwania badania: 2006-2010. Sponsor: <i>Bayer Healthcare</i> . Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka. <u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.	Pacjenci w wieku >7-65 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII. <u>Grupa badana 1:</u> standardowa terapia profilaktyczna oktokogiem alfa, N=32 <u>Grupa badana 2:</u> terapia profilaktyczna oktokogiem alfa dostosowana farmakokinetycznie, N=34 <u>Schemat leczenia:</u> Pierwszy etap badania ocenił profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia - oktokogu alfa. Pacjentom podano bolus leku w jednorazowym dożylnym wstrzyknięciu 50±5 j.m./kg. Następnie wszyscy pacjenci stosowali terapię doraźną oktokogiem alfa. Dawka leku w tej fazie dostosowywana była do stopnia nasilenia oraz typu występującego krwawienia. W fazie profilaktycznej I grupa stosowała standardową terapię profilaktyczną - oktokog alfa w dawce 20-40 j.m./kg co 48±6 godzin; II grupa stosowała terapię profilaktyczną dostosowaną farmakokinetycznie -zakres dawek wyniósł 20-80 j.m./kg przyjmowanych co 72±6 godzin. Okres obserwacji: 6 miesięcy (faza otwarta) + 12 miesięcy (randomizowana faza	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - roczny wskaźnik krwawień w przeliczeniu na rok na pacjenta (ang. <i>annualized bleeding rate; ABR</i>). Drugorzędowe punkty końcowe: - różnica w ABR pomiędzy pacjentami najpierw leczonymi terapią doraźną, a następnie terapią profilaktyczną, -różnica w zależnym od wagi rocznym zużyciu oktokogu alfa między poszczególnymi układami terapeutycznymi, -skuteczność hemostatyczna leczenia epizodów krwawienia oceniana względem wymaganej liczby wstrzyknięć do opanowania krwawienia oraz zgodnie z oceną skuteczności przeprowadzaną przez pacjentów za pomocą 4-stopniowej skali (znakomita skuteczność; dobra skuteczność; dostateczna skuteczność; brak skuteczności), -jakość życia związana ze zdrowiem (kwestionariusz HR-QoL), -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa (działania niepożądane) oraz immunogenność (rozwój inhibitora FVIII oceniana za pomocą testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen co 3 miesiące po co najmniej 48-godzinnym okresie wymywania leku).	Z fazy terapii doraźnej utracono 3 pacjentów, z fazy profilaktycznej utracono: 2 pacjentów z grupy stosującej standardową profilaktykę oraz 11 pacjentów stosujących profilaktykę dostosowaną farmakokinetycznie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII<2%), - wiek 7-65 lat, - brak inhibitora FVIII podczas włączania do badania oraz w historii pacjenta, - terapia doraźna trwająca 12 miesięcy – minimum 150 ED, - ujemny test HIV. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - obecność inhibitora w wywiadzie, - wykrywalny poziom inhibitora podczas skriningu do badania.

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		profilaktyczna).			
Badanie o akronimie POTTER [42]–[43]	<p>Wieloośrodkowe (11 ośrodków), badanie kohortowe z grupą kontrolną, typ IIIB^</p> <p>Czas trwania badania: 2004-2005 (okres włączania pacjentów do badania).</p> <p>Sponsor: Bayer Healthcare.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-55 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p><u>Grupa I:</u> terapia profilaktyczna oktokogiem alfa, N=27,</p> <p><u>Grupa II:</u> terapia doraźna oktokogiem alfa, N=26.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa I stosowała terapię profilaktyczną (oktokog alfa w dawce 20–30 j.m./kg trzy razy tygodniowo), a grupa II terapię doraźną (oktokogiem alfa w przypadku wystąpienia krwawienia, w dawce 25–40 j.m./kg co 12–24 godziny aż do ustąpienia krwawienia).</p> <p>Okres obserwacji: >5 lat (mediana 5,4 lat; zakres od 0,5 do 6 lat).</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: - roczny wskaźnik krwawień do stawów.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: -roczny wskaźnik krwawień, - roczne użycie oktokogu afa , - ocena stanu stawów (skala radiologiczna Petterssona, skala ortopedycznej oceny stawów), - jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana za pomocą kwestionariuszy SF-36, EQ-5D oraz Haemo-QoL w wersji dla dorosłych i dzieci powyżej 16 roku życia), - średnia liczba dni bez wykonywania codziennych aktywności (w przeliczeniu na rok na pacjenta), -profil farmakokinetyczny, - profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, rozwój inhibitora).</p>	Z grupy I utracono 2 a z grupy II 3 pacjentów.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII<1%), - wiek 12-55 lat, - niewykrywalny poziom inhibitora (<0,6 BU/ml), - >150 ED.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Martinowitz i wsp., 2011 [44]	<p>Wieloośrodkowe (6 ośrodków), prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, typ IIIB^</p> <p>Czas trwania badania: marzec-październik 2009.</p> <p>Sponsor: Novo Nordisk.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-55 lat z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej leczeni czynnikami VIII.</p> <p>Ogółem włączono 23 pacjentów, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu farmakokinetycznego przedstawiono dla populacji liczącej 20 pacjentów, którzy przyjęli zarówno produkt leczniczy Advate® jak i N8®, z wyłączeniem 3 pacjentów, dla których wyniki znacznie odstawały od reszty.</p> <p><u>Grupa I:</u> oktokog alfa-produkt leczniczy Advate®, N=20, <u>Grupa II:</u> turoktokog alfa-produkt</p>	<p>- profil farmakokinetyczny, -poziom czynnika krzepnięcia VIII przed wstrzyknięciem oraz 15 minut, 30 minut i 1, 4, 8, 12, 24 i 48 godzin po podaniu leku, - profil bezpieczeństwa;</p>	Z badanie nie utracono żadnego pacjenta.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A (FVIII<1%), - wiek 12-55 lat, - masa ciała 10-120 kg, - niewykrywalny poziom inhibitora (<0,6 BU/ml), - >150 ED, - negatywny wynik HIV oraz HCV.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków (m.in. antykoagulantów, leków immunosupresyjnych) w okresie krótszym niż tydzień przed rozpoczęciem badania, - współwystępująca istotna klinicznie choroba.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.	<p>lecniczy N8[®], N=20.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Schemat doświadczalny badania zakładał 4 wizyty: 1. wizytę skriningową, 2. wizytę podczas której pacjentom podano oktokog alfa - produkt leczniczy Advate[®] w dawce 50 j.m./kg, 3. wizytę w której pacjentom podano turoktokog alfa - produkt N8[®] w dawce 50 j.m./kg oraz 4. wizytę podsumowującą na zakończenie badania. Okres wymywanania pomiędzy 2. i 3. wizytą wynosił minimum 4 dni.</p> <p>Okres obserwacji: 72 godz. po każdym wstrzyknięciu leku.</p>			
Badanie Bray i wsp. 1994 [46]	<p>Wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), typ IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: lipiec 1990–maj 1993.</p> <p>Sponsor: <i>Clinical Development Division, Hyland Division, Barter Biotech Group, Glen dale, CA.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci pediatryczni z ciężką postacią hemofilii (poziom czynnika krzepnięcia VIII ≤ 2%), nieleczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia VIII (N=79).</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy po rozpoczęciu badania otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa (N=71).</p> <p><u>Stosowane leczenie:</u> oktokog alfa (produkt leczniczy Recombinate[®])</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci w trakcie badania otrzymywali leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub stosowali leczenie profilaktyczne. Stosowane dawki oraz przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku były dostosowywane indywidualnie dla danego pacjenta przez lekarza zgodnie z ogólnie przyjętymi wytycznymi leczenia hemofilii A. W przypadku pacjentów, u których stwierdzano w trakcie badania obecność inhibitorów</p>	<p>- poziom czynnika krzepnięcia VIII w osoczu mierzony na podstawie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (próbki krwi do badań pobierano 30 minut przed i 24 godziny po wstrzyknięciu leku),</p> <p>- poziomy odzysku (próbki krwi pobrano 30 minut i 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu leku, a następnie odzysk był oceniany przynajmniej raz w ciągu 6 miesięcy u pacjentów, u których nie obserwowano krwawień lub przy każdym wstrzyknięciu leku w przypadku wystąpienia nowego krwawienia u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy; u każdego pacjenta, u którego stwierdzono wskaźnik odzysku < 0,66 po 30 minutach od wstrzyknięcia leku przeprowadzano powtórny test),</p> <p>- występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII mierzone za pomocą zmodyfikowanego testu Bethesda (próbki krwi pobierano przed rozpoczęciem badania, a następnie raz na 3 miesiące od pierwszego wstrzyknięcia leku; u każdego pacjenta, u którego stwierdzono występowanie inhibitorów przeprowadzano powtórny test – próbki krwi pobierano 30 minut przed oraz 4 i 24 godziny po wstrzyknięciu oktokogu alfa (50 j.m./kg).</p>	<p>6 pacjentów wycofało się z udziału w badaniu po rejestracji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -ciężka postać hemofilii A (poziom czynnika krzepnięcia VIII ≤ 2%), -negatywny wynik testu na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia krwi VIII, -pacjenci wcześniej nieleczeni czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>

Produkt leczniczy Elocta® (efmorkotokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>czynnika krzepnięcia VIII, lekarz mógł kontynuować leczenie oktokogiem w tej samej dawce, zwiększyć stosowaną dawkę (pacjenci z niskim poziomem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII) lub inicjować indukcję tolerancji immunologicznej.</p> <p>Okres obserwacji: 11 dni ekspozycji (mediana).</p>			
<p>Badanie Kreuz i wsp. 2005 [47]</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), typ IVA^.</p> <p>Czas trwania badania: grudzień 1997–lipiec 2001 (w Europie); październik 1997–kwiecień 2001 (w Ameryce Północnej).</p> <p>Sponsor: <i>Bayer HealthCare</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu <2%) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤4 dni ekspozycji) czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów N=61 (37 pacjentów wcześniej nieleczonych i 24 pacjentów minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa.</p> <p><u>Stosowane leczenie:</u> oktokog alfa (produkt leczniczy Kogenate Bayer®).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci otrzymywali oktokog alfa w postaci wstrzyknięć dożylnych w dawkach dostosowanych w zależności od tolerancji danego pacjenta. Stosowane dawki i przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami zarówno w leczeniu profilaktycznym, w leczeniu doraźnym w przypadku wystąpienia krwawienia, jak i podczas zabiegów chirurgicznych, zostały opracowane przez lekarzy zgodnie z stosowaną praktyką kliniczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba wstrzyknięć oktokogu alfa konieczna do osiągnięcia hemostazy w przypadku każdego nowego krwawienia (pierwszorzędowy punkt końcowy), - odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza (pacjenci leczeni w szpitalu) lub rodzica (pacjenci leczeni w domu), - skuteczność hemostatyczna oceniana podczas każdego zabiegu chirurgicznego wykonanego w trakcie trwania badania, poprzez pomiar ilości utraconej krwi, częstość występowania powikłań, ocenę przeprowadzoną przez lekarza/hematologa, odzysk czynnika krzepnięcia VIII, - profil bezpieczeństwa: działania niepożądane, działania niepożądane związane z wstrzyknięciem oktokogu alfa, występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, działania niepożądane oceniane przez lekarza jako co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, serokonwersja wirusowa. 	<p>Z badania utracono 8 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -chłopcy w wieku ≤4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu <2%) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤4 dni ekspozycji) czynnikami krzepnięcia VIII, -brak obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII u pacjentów wcześniej minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII w okresie 1–3 tygodni po zakończeniu leczenia, - prawidłowe funkcje wątroby i nerek, prawidłowe wartości czasu protrombinowego, -wartość częściowego czasu trombolastyny kompatybilna z poziomem niedoboru czynnika VIII, -prawidłowe wyniki morfologii krwi, -negatywny wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z innymi zaburzeniami krwi lub chorobami mogącymi wpływać na uzyskane wyniki leczenia, -pacjenci stosujący inne preparaty krwiopochodne niż dozwolone w protokole badania.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Okres obserwacji: ≥ 2 lata (celem było osiągnięcie co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek).			
Badanie Giangrande i wsp. 2002 [48]	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), typ IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 1998–czerwiec 2000.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 2\%$) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤ 4 dni ekspozycji) czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu (N=31).</p> <p><u>Stosowane leczenie:</u> oktokogu alfa (produkt leczniczy Kogenate Bayer[®]).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Nie podano informacji dotyczących dawkowania oraz stosowanego schematu leczenia.</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 2 lata oraz co najmniej 20 dni ekspozycji na badany lek.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie, skuteczność hemostatyczna oceniana podczas każdego zabiegu chirurgicznego,</p> <p>- odzysk czynnika krzepnięcia VIII,</p> <p>- profil bezpieczeństwa: działania niepożądane, występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (oceniane za pomocą metody Bethesda w modyfikacji Nijmegen), serokonwersja wirusowa.</p>	Z badania utracono 2 pacjentów.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-chłopcy w wieku ≤ 4 lat z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 2\%$) wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni (≤ 4 wstrzyknięcia) czynnikami krzepnięcia VIII,</p> <p>-brak obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII u pacjentów wcześniej minimalnie leczonych czynnikami krzepnięcia VIII w okresie 2–3 tygodni po zakończeniu leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>
Badanie Auerswald i wsp. 2012 [49]	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), typ IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2004–wrzesień 2009.</p> <p>Sponsor: <i>Baxter</i>.</p> <p>Badanie</p>	<p>Pacjenci w wieku < 6 lat z ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 1\%$) lub umiarkowanie ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu 1–2%) postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p>Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokogu alfa (N=55), natomiast wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji</p>	<p>- liczba wstrzyknięć oktokogu alfa konieczna do osiągnięcia hemostazy dla wszystkich epizodów krwawienia,</p> <p>- roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>),</p> <p>- ogólna skuteczność hemostatyczna dla wszystkich epizodów krwawienia, oceniana przez lekarza lub pacjenta za pomocą 4-punktowej skali,</p> <p>- skuteczność hemostatyczna oktokogu alfa śródoperacyjna i pooperacyjna oceniana przez operującego lekarza,</p> <p>- odsetek rzeczywistej utraty krwi podczas zabiegu chirurgicznego w odniesieniu do przewidywanej utraty krwi,</p>	Z badania utracono 11 pacjentów.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci w wieku < 6 lat z ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu $< 1\%$) lub umiarkowanie ciężką (stężenie czynnika VIII w osoczu 1–2%) postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni lub minimalnie leczeni czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-pacjenci z wykrywalnym poziomem inhibitorów czynnika krzepnięcia krwi VIII,</p> <p>- pacjenci z nadwrażliwością na oktokogu alfa,</p> <p>-pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania otrzymali więcej niż 3 wstrzyknięcia dowolnego czynnika krzepnięcia VIII w czasie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie badania.</p>

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę oktokoгу alfa z powodu epizodu krwawienia i ukończyli badanie (N=44).</p> <p><u>Stosowane leczenie:</u> oktokoгу alfa (produkt leczniczy Advate®).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci w trakcie badania otrzymywali leczenie doraźne oktokoгиem alfa (47 pacjentów na początku badania), standardowe leczenie profilaktyczne oktokoгиem alfa w dawce 25–50 j.m./kg, 3–4 razy w tygodniu (3 pacjentów na początku badania) lub zmodyfikowane leczenie profilaktyczne oktokoгиem alfa (5 pacjentów na początku badania – dawkowanie oraz przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami dostosowywane przez lekarza. Dodatkowo w razie konieczności oktokoгу alfa stosowano również w ramach leczenia okołoperacyjnego. Stosowany schemat leczenia był dobierany przez lekarza i mógł być zmieniany w każdym momencie badania. Pacjenci, u których stwierdzono występowanie wysokiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (>5 jednostek Bethesda/ml) lub niskie miano inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, ale brak efektywności leczenia doraźnego lub profilaktycznego oktokoгиem alfa rozpoczęli leczenie indukujące tolerancję immunologiczną (dawkowanie i przerwy pomiędzy wstrzyknięciami leku dostosowywane przez lekarza).</p> <p>Okres obserwacji: 75 dni ekspozycji lub 3 lata, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII).</p>		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie Rothschild i wsp. 1998 [50]	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), typ IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: lipiec 1996–lipiec 1997.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci w wieku 0–43 miesięcy z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika krzepnięcia VIII < 1%), wcześniej nieleczeni czynnikami krzepnięcia VIII.</p> <p>Wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów (N=50), którzy otrzymywali substytucyjną terapię oktokogiem alfa od urodzenia.</p> <p><u>Stosowane leczenie:</u> oktokog alfa (produkt leczniczy Recombinate[®]).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W publikacji referencyjnej nie podano zastosowanego dawkowania ani schematu leczenia.</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 32 miesiące (zakres: 9–74 miesiące) od pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa.</p>	<p>-powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (oceniane za pomocą metody Bethesda).</p>	<p>Z badania nie utracono żadnego pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ciężką postacią hemofilii A (stężenie czynnika krzepnięcia VIII < 1%), wcześniej nieleczeni czynnikami krzepnięcia VIII, -brak inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII w osoczu przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>
[59] Bentrop i wsp. 2016	<p>Badanie retrospektywne opierające się o symulację farmakokinetyczną, typ badania IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> niska.</p>	<p>Pacjenci w wieku 12–65 lat, z ciężką postacią hemofilii A.</p> <p>Grupa I: leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa.</p> <p>Grupa II: leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa: 3 razy w tygodniu w dawce 30 j.m./kg.</p> <p>Leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa: 2 razy w tygodniu w dawce po 45 j.m./kg; 2 razy w tygodniu w dawce po 30 j.m./kg.</p> <p>Okres obserwacji: Brak danych.</p>	<p>-klirens czynnika VIII, -centralna objętość dystrybucji, -klirens wewnętrzny kompartmentowy, -obwodowa objętość dystrybucji.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[60] Groomes i wsp. 2016	Opis przypadku, typ badania IVD^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Grade:</u> niska.	Opis przypadku 15-miesięcznego chłopca z ciężką postacią hemofilii A. Schemat leczenia: Pacjent otrzymywał w kolejności: leczenie profilaktyczne rFVIII (moroktokog alfa, Xyntha®) w dawce 20 j.m./kg 3 razy w tygodniu; 8 wstrzyknięć rFVIII (oktokog alfa; Kogenate®) w dawce 100 j.m./kg co 12 godzin, trzy razy w tygodniu rFVIII (moroktokog alfa, Xyntha®) w dawce 50 j.m./kg; trzy razy w tygodniu rFVIII Fc (efmoroktokog alfa, Elocta®) w dawce 50 j.m./kg. Okres obserwacji: 10 miesięcy.	-powstawanie inhibitorów czynnika VIII, -liczba krwawień.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
[61] Maleci i wsp. 2015 [abstrak konferencyjny]	Opis przypadków, typ badania IVD^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane. <u>Ocena w skali Grade:</u> niska.	Opis przypadku 3 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powikłanej inhibitorami czynnika krzepnięcia VIII. Schemat leczenia: Dawkę efmoroktokogu alfa w terapii indukującej tolerancję immunologiczną dostosowywał lekarz przy akceptacji rodziców/opiekunów. Okres obserwacji: 6–8 tygodni.	-idukcja tolerancji immunologicznej na inhibitory czynnika krzepnięcia VIII.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Nie przedstawiono charakterystyk opracowań [51]–[53], [54], [55], [56], [57], [58] (opisanych w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności) ponieważ były to analizy przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w ramach badań Kids A-LONG, A-LONG lub ASPIRE, których dokładne charakterystyki przedstawiono w niniejszym rozdziale.

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Cecha		Referencja [1]			
		Grupa 1 (<6 lat) N=36	Grupa 2 (6 do 12 lat) N=35	Wszyscy pacjenci N=71	
Wiek – mediana (min, max) [lata]		4,0 (1; 5)	8,0 (6; 11)	5,0 (1; 11)	
Waga – mediana (min, max) [kg]		17,25 (13,0; 23,8)	31,35 (19,1; 59,6)	21,30 (13,0; 59,6)	
Rasa – n (%)	Biała	24 (66,7)	24 (68,6)	48 (67,6)	
	Czarna	4 (11,1)	5 (14,3)	9 (12,7)	
	Azjatycka	4 (11,1)	1 (2,9)	5 (7,0)	
	Inna	4 (11,1)	5 (14,3)	9 (12,7)	
Pochodzenie geograficzne – n (%)	Europa	17 (47,2)	15 (42,9)	32 (45,1)	
	Północna Ameryka	9 (25,0)	11 (31,4)	20 (28,2)	
	Inne*	10 (27,8)	9 (25,7)	19 (26,8)	
Genotyp – n (%)	Inwersja intronu 22	17 (47,2)	9 (25,7)	26 (36,6)	
	Przesunięcie ramki odczytu	9 (25,0)	7 (20,0)	16 (22,5)	
	Mutacja zmiany sensu	5 (13,9)	7 (20,0)	12 (19,6)	
	Mutacja nonsens	2 (5,6)	7 (20,0)	9 (12,7)	
	Inwersja intronu 1	1 (2,8)	2 (5,7)	3 (4,2)	
	Mutacja nieznaną	1 (2,8)	2 (5,7)	3 (4,2)	
	Mutacja nie znaleziona	1 (2,8)	1 (2,9)	2 (2,8)	
Wcześniej stosowany schemat leczenia z zastosowaniem czynnika VIII – n (%)	Doraźny/epizodyczny	3 (8,3)	5 (14,3)	8 (11,3)	
	Profilaktyczny	33 (91,7)	30 (85,7)	63 (88,7)	
	w tym:	Raz w tygodniu	3 (9,1)	0 (0,0)	3 (4,8)
		Dwa razy w tygodniu	7 (21,2)	6 (20,0)	13 (20,6)
		Trzy razy w tygodniu	15 (45,5)	16 (53,3)	31 (49,2)
Każdego dnia		8 (24,2)	8 (26,7)	16 (25,4)	
Szacowana liczba epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy – mediana (IQR)		2 (0; 16)	4 (0; 36)	2 (0; 36)	
Występowanie powikłania inhibitorem w rodzinie – n (%)		3 (8,3)	3 (8,6)	6 (8,5)	

*Inne: Australia, Nowa Zelandia, Brazylia, Hong Kong, Indie, Japonia, Rosja i RPA.

Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie A-LONG [8]–[17].

Cecha		Referencja [9]			
		Grupa 1 N=118	Grupa 2 N=24	Grupa 3 N=23	Razem N=165
Wiek – mediana (min, max) [lata]		29 (12; 65)	31,5 (18; 59)	34 (13; 62)	30 (12; 65)
Waga – mediana (min, max) [kg]		71,65 (42,0; 127,4)	75,85 (50,0; 150,0)	70,00 (48,0; 110,4)	71,60 (42,0; 127,4)
Rasa – n (%)	Biała	79 (66,9)	12 (50,0)	16 (69,6)	107 (64,8)
	Czarna	7 (5,9)	1 (4,2)	2 (8,7)	10 (6,1)
	Azjatycka	27 (22,9)	11 (45,8)	5 (21,7)	43 (26,1)
	Inna	5 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)
Pochodzenie geograficzne – n (%)	Europa	34 (28,8)	3 (12,5)	4 (17,4)	41 (24,8)
	Północna Ameryka	44 (37,3)	5 (20,8)	7 (30,4)	56 (33,9)
	Inne*	40 (33,9)	16 (66,7)	12 (52,2)	68 (41,2)
Genotyp – n (%)	Inwersja intronu 22	41 (35,0)	7 (33,3)	9 (39,1)	57 (35,4)
	Mutacja powodująca przesunięcie ramki odczytu	24 (20,5)	4 (19,0)	6 (26,1)	34 (21,1)
	Mutacja zmiany sensu	22 (18,8)	4 (19,0)	1 (4,3)	27 (16,8)
	Mutacja nonsens	19 (16,2)	6 (28,6)	1 (4,3)	26 (16,1)
	Mutacje powodujące zmianę miejsca splicingu	7 (6,0)	6 (28,6)	4 (17,4)	11 (6,8)
	Inwersja intronu 1	3 (2,6)	0 (0,0)	1 (4,3)	4 (2,5)
	Duplikacja	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Nie dotyczy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (0,6)
Antygen VWF (ang. von Willebrand Factor) – mediana (IQR) [j.m/dl]		118 (85; 151)	129,0 (86; 166)	131,0 (83; 155)	118,0 (85; 153)
Wcześniej stosowany schemat leczenia z zastosowaniem czynnika VIII – n (%)	Profilaktyka	87 (73,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	87 (52,7)
	W przypadku wystąpienia epizodu krwawienia	31 (26,3)	24 (100,0)	23 (100,0)	78 (47,3)
Szacowana liczba krwawień w ciągu ostatnich 12 miesięcy – mediana (IQR)	Przed zastosowaniem leczenia profilaktycznego	6,0 (2; 15)	-	-	6,0 (2; 15)
	Przed zastosowaniem leczenia epizodycznego	27,0 (17; 41)	29,5 (19; 44)	24,0 (15; 36)	27,0 (18; 40)
HIV (ang. Human immunodeficiency virus) pozytywny – n (%)		25 (21,2)	4 (16,7)	7 (30,4)	26 (21,8)
HCV (ang. Hepatitis C Virus) pozytywny – n (%)		55 (46,6)	14 (58,3)	13 (56,5)	82 (49,7)

*Inne: Australia, Nowa Zelandia, Brazylia, Hong Kong, Indie, Japonia, Rosja i RPA.

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie ESPRIT [25].

Cecha		Terapia profilaktyczna N=21	Terapia doraźna N=19
Wiek, miesiące	Średnia (SD)	49,7 (26,9)	48,8 (21,2)
	Mediana (zakres)	50 (10-84)	48 (14-84)
Wiek grupy, n (%)	≤36 miesięcy	8 (38)	7 (38)
	37-60 miesięcy	6 (29)	6 (32)
	>60 miesięcy	7 (33)	6 (32)
Wiek podczas diagnozy, miesiące	Średnia (SD)	5,7 (6,2)	8,8 (10,1)
	Mediana (zakres)	6 (0-23)	6 (0-32)
Współczynnik masy ciała BMI, kg/m ²	Średnia (SD)	16,4 (0,8)	16,4 (0,7)
	Mediana (zakres)	16,2 (15,5-18,2)	15,5 (15,5-17,9)

Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie Powell i wsp. 2007 [27].

Cecha		rFVIII-FS jako komparator dla niskich dawek BAY 79-4980, N=6	rFVIII-FS jako komparator dla wysokich dawek BAY 79-4980, N=6
Średni wiek (SD), lata		27,8 (10,1)	22,7 (3,1)
Średnia masa ciała (SD), kg		84,4 (26,7)	76,4 (20,5)
Rasa, n (%)	Biała	2 (33)	4 (67)
	Czarna	0 (0)	1 (16)
	Azjatycka	1 (17)	0 (0)
	Latynoska	3 (50)	1 (17)

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SPINART [29]-[38].

Cecha		Terapia doraźna N=42	Terapia profilaktyczna N=42
Wiek, lata	Mediana	29,0	29,0
	Zakres	17-48	15-50
Rasa, n (%)	Biała	38 (90,5)	38 (90,5)
	Azjatycka	1 (2,4)	1 (2,4)
	Latynoska	3 (7,1)	3 (7,1)
Poziom aktywności FVIII, n (%)	<1%	42 (100)	39 (92,9)
	1,1%	0	2 (4,8)
	1,3%	0	1 (2,4)

Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do badania Valentino i wsp. 2012 [39]-[41].

Cecha		Populacja ogólna N=73	Terapia doraźna N=66	Standardowa profilaktyka N=32	Profilaktyka dostosowana farmakokinetycznie N=34
Wiek, lata	Mediana (zakres)	26 (7-59)	27,5 (7-59)	31,5 (10-55)	24,5 (7-59)
	≥7 do <16 lat, %	9 (12,3)	9 (13,6)	4 (12,5)	5 (14,7)
	≥16 lat, %	64 (87,7)	57 (86,4)	28 (87,5)	29 (85,3)
Rasa, n (%)	Biała	64 (87,7)	58 (87,9)	30 (93,8)	28 (82,4)
	Latynoska	4 (5,5)	3 (4,5)	0 (0)	3 (8,8)
	Czarna	3 (4,1)	3 (4,5)	2 (6,3)	1 (2,9)
	Azjatycka	1 (1,4)	1 (1,5)	0 (0)	1 (2,9)
	Inna	1 (1,4)	1 (1,5)	0 (0)	1 (2,9)
Nasilenie hemofilii, n (%)	Ciężka	63 (86,3)	58 (87,9)	30 (93,8)	28 (82,4)
	Umiarkowanie ciężka	10 (13,7)	8 (12,1)	2 (6,3)	6 (17,6)

Tabela 90. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie POTTER [42]–[43].

Cecha		Terapia profilaktyczna (12-25 lat) N=14	Terapia doraźna (12-25 lat) N=11
Wiek, lata	Średnia (SD)	17,0 (3,8)	18,1 (5,5)
	Mediana (zakres)	17,5 (12-23)	17,0 (11-25)
Wiek w momencie diagnozy, lata	Średnia (SD)	1,0 (1,4)	0,6 (1,2)
	Mediana (zakres)	0,5 (0-4)	0,0 (0-4)
Wiek w momencie rozpoczęcia profilaktyki, lata	Średnia (SD)	11,5 (4,1)	-
	Mediana (zakres)	12,2 (8-19)	-

Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do badania Martinowitz i wsp. 2011 [44].

Cecha		Populacja ogólna N=23
Wiek, lata	Średnia (SD)	24 (7,9)
	Zakres	13-4
Rasa, n (%)	Biała	22 (95,7%)
	Azjatycka	1 (4,3%)
Płeć męska, n (%)		23 (100%)
Wzrost, średnia (SD), m		1,75 (0,07)
Masa ciała, średnia (SD), kg		72,4 (13,1)

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bray i wsp. 1994 [46].

Cecha	Oktokog alfa N=73
Wiek w momencie pierwszego wstrzyknięcia oktokogu alfa; mediana [zakres]	10 miesięcy [2 dni–50 miesięcy]
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie były przypadki hemofilii; n(%)	42 (57,5%)
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)	6 (14,3%)
Odsetek pacjentów, z wyjściowym stężeniem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII na poziomie 2%	4 (5,5%)
Odsetek pacjentów, z wyjściowym stężeniem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII na poziomie <2%	69 (94,5%)
Odsetek pacjentów, z wyjściowym stężeniem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII na poziomie <1%	55 (75,3%)

Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kreuz i wsp. 2005 [47].

Cecha		Oktokog alfa N=61	
Odsetek pacjentów z ciężką hemofilią, z określonym poziomem czynnika krzepnięcia VIII; n(%)	<1%	49 (80,3%*)	
	1%	4 (6,6%*)	
	>1%<2%	8 (13,1%*)	
Rasa; n(%)	Kaukaska	48 (78,7%*)	
	Czarna	5 (8,2%*)	
	Inna	8 (13,1%*)	
Cecha		Pacjenci z Europy N=31	Pacjenci z Ameryki Północnej N=30
Wiek; średnia ± SD [zakres]; miesiące		13,3 ± 6,4 [2,0–27,0]	7,8 ± 6,7 [0,1–25,7]
Waga; średnia ± SD; kg		9,3 ± 2,3	8,3 ± 3,0
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie były przypadki hemofilii; n(%)		19 (61,3%)	17 (56,7%)
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)		4 (12,9%)	9 (30,0%)

*obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Giangrande i wsp. 2002 [48].

Cecha	Oktokog alfa N=31
Liczba pacjentów wcześniej nie leczonych czynnikiem krzepnięcia VIII	19 (61,3%*)
Liczba pacjentów wcześniej minimalnie leczonych czynnikiem krzepnięcia VIII	12 (38,7%*)
Pacjenci z wyjściowym poziomem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII $\leq 1\%$	31 (100%*)
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie były przypadki hemofilii; n(%)	19 (61,3%*)
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)	4 (12,9%*)
Rasa kaukaska	31 (100%*)

*obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rothschild i wsp. 1998 [50].

Cecha	Oktokog alfa N=50	
Wiek w momencie pierwszego wstrzyknięcia leku, mediana [zakres]	11 miesięcy [1–43 miesiące]	
Rasa; n(%)	Kaukaska	41 (82,0%*)
	Arabska	6 (12,0%*)
	Czarna	3 (6,0%*)
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie były przypadki hemofilii; n(%)	19 (38,0%)	
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)	4 (8,0%*)	
Odsetek pacjentów z inwersją w intronie 22; n(%)	22 (44,0%)	

*obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania Auerswald i wsp. 2012 [49].

Cecha	Oktokog alfa N=55
-------	----------------------

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha		Oktokog alfa N=55	
Wiek, mediana [zakres]		7 miesięcy [14 dni–16 miesięcy]	
Wiek; n(%)	<6 miesięcy	21 (38,0%)	
	6–12 miesięcy	26 (47,0%)	
	≥13 miesięcy	8 (15,0%)	
Rasa; n(%)	Kaukaska	37 (67,0%)	
	Inna niż kaukaska	Hiszpanie	9 (16,0%)
		Czarna	5 (9,0%)
		Kaukaska/czarna	2 (4,0%)
		Hindusi	1 (2,0%)
Azjaci/kaukaska	1 (2,0%)		
Odsetek pacjentów z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia krwi VIII; n(%)	<1%	53 (96,0%)	
	>1%≤2%	1 (2,0%)	
	>2%	1 (2,0%)	
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)		17 (31,0%)	
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie nie odnotowano przypadki występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII; n(%)		35 (64,0%)	
Odsetek pacjentów, u których w rodzinie historia występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII jest nieznana; n(%)		3 (6,0%)	
Odsetek pacjentów z mutacją odpowiadającą za wysokie ryzyko rozwoju inhibitorów; n(%)		45 (82,0%)	
Odsetek pacjentów z mutacją odpowiadającą za niskie ryzyko rozwoju inhibitorów; n(%)		10 (18,0%)	

Tabela 97. Charakterystyka subpopulacji pacjentów biorących udział w badaniach Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE, u których przeprowadzono zabiegi chirurgiczne, przedstawiona w analizie Mahlangu i wsp. 2016 [58].

Cecha	Egmoroktokog alfa
-------	-------------------

	Pacjenci u których wykonano duże zabiegi chirurgiczne N=21 [^]	Pacjenci u których wykonano mniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^}		
		<12 lat N=10	≥12 lat N=28	Razem N=38
Wiek; mediana (zakres); [lata]	40,0 (21-62)	6,0 (3-9)	41,0 (13-62)	32,5 (3-62)
Waga; mediana (zakres); [kg]	75,5 (52,0-104,0)	24,9 (14,4-39,9)	79,5 (53,0-116,5)	69,0 (14,4-116,5)
Historia powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII w rodzinie; n(%)	1 (4,8)	1 (10,0)	1 (3,6)	2 (5,3)
Pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności; n(%)	5 (23,8)	0 (0,0)	10 (35,7)	10 (26,3)
Pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby; n(%)	12 (57,1)	0 (0,0)	21 (75,0)	21 (55,3)
Obecność ≥1 stawu docelowego; n(%)	14 (66,7)	2 (20,0)	20 (71,4)	22 (57,9)

[^]z wykluczeniem jednego pacjenta, u którego przeprowadzono duży zabieg chirurgiczny ale przy zastosowaniu innego leku niż efmoroktokog alfa; ^{^^}z wykluczeniem 3 pacjentów, u których przeprowadzono mniejsze zabiegi chirurgiczne ale nie otrzymywali oni dodatkowego leczenia efmoroktokogiem alfa zawiązanego z planowanym zabiegiem, pacjenci otrzymywali jedynie standardowe profilaktyczne leczenie efmoroktokogiem alfa. Dane zebrane przed rozpoczęciem badań Kids A-LONG i A-LONG.

Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania Berntop i wsp. 2016 [59].

Cecha		Efmofoktokog alfa N=180	Oktokog alfa N=46
Wiek, lata	Mediana	30,0	30,5
	Zakres	12–65	15–62
Masa ciała, kg	Mediana	72,75	76,00
	Zakres	42,0–127,4	53,8–127,4
Obecność antygeny czynnika von Willebranda (%)	Mediana	122,5	128,5
	Zakres	10–380	47–333

W badaniach Abshire i wsp. 2000 [26], Tarantino i wsp. 2004 [28], ASPIRE [18]–[24] nie przedstawiono tabel z charakterystyką populacji włączonej do badania. Analizy [51]–[53], [54], [55], [56], [57] (opisane w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności) zostały przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w ramach badań Kids A-LONG, A-LONG lub ASPIRE, dlatego nie powtarzano opisu charakterystyk włączonych populacji. Badanie Grooms i wsp. 2016 [60] przedstawiało opis przypadku 1 pacjenta (15-miesięcznego chłopca pochodzenia afro-amerykańskiego z ciężką postacią hemofilii A oraz wysokim mianem inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII), natomiast badanie Malec i wsp. 2015 [61] opis przypadków trójki dzieci, dla których w publikacji stanowiącej abstrakt konferencyjny nie podano szczegółowej charakterystyki pacjentów.

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 5 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Elocta® stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 99. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa) [62], [63], [64], [65], [66].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[62]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02392156. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes. <u>Sponsor badania:</u> Biogen.	Badanie kohortowe, prospektywne obserwacyjne.	Badanie nie otwarte dla uczestników	Pacjenci z hemofilią A i B (wiek - brak danych)	300	<u>Hemofilia A</u> <u>Grupa 1:</u> Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc <u>Grupa 2:</u> Rekombinowany czynnik VIII bez białka fuzyjnego Fc	Czerwiec 2015/Grudzień 2019
[63]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02083965. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Biogen.	Badanie interwencyjne z randomizacją, krzyżowe, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), oceniające profil farmakokinetyczny. Cel: leczenie.	Badanie w trakcie, nie rekrutujące uczestników	Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek ≥ 12 lat)	19	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w dawce: leczenie doraźne – 20–50 j.m./kg; leczenie profilaktyczne – 50 j.m./kg co 3–5 dni lub 65 j.m./kg raz w tygodniu.	Marzec 2014/Październik 2015
[64]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02196207. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase II Single-Arm Trial of Preemptive Prophylaxis With Long-Acting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein, Eloctate, to Prevent Inhibitor	Badanie interwencyjne, 2. fazy, pojedyncza grupa, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), oceniające skuteczność kliniczną.	Badanie nie otwarte dla uczestników	Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek 4 miesiące do 6 lat)	45	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc	Lipiec 2015/Czerwiec 2020

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Formation in Children With Severe Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> University of Pittsburgh.	Cel: leczenie.					
[65]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02234323. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIIIFc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Biogen.	Badanie interwencyjne, 3 fazy, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Rekrutacja uczestników	Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek do 5 lat)	125	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc	Sierpień 2014/Wrzesień 2019
[66]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02502149. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIFc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale (15K Scale Up). <u>Sponsor badania:</u> Biogen.	Badanie interwencyjne, 3 fazy, z randomizacją bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.	Rekrutacja uczestników	Pacjenci z ciężką hemofilią A (wiek ≥ 12 lat)	24	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc	Sierpień 2015/Grudzień 2016

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności :

- 3 analizy post-hoc [51]–[53], [54], [55],
- 3 analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki badań: Kids A-LONG, A-LONG [56] lub Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE [57], [58],
- 1 retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej [59],
- 2 opisy przypadku [60], [61].
- .

Tabela 100. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [51]- [61].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)						
	Analizy post hoc						
Analiza post-hoc badania A-LONG, Shapiro i wsp. 2014 [51]–[53]	Do badania włączono uczestników próby klinicznej o akronimie A-LONG, którzy przed badaniem stosowali leczenie profilaktyczne czynnikiem krzepnięcia VIII, a w trakcie trwania badania zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (Grupa I- N=80) efmoroktokogiem alfa oraz pacjentów stosujących przed rozpoczęciem badania leczenie doraźne czynnikiem krzepnięcia VIII, a w trakcie trwania badania cotygodniowe leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa (Grupa II - N=16).						
	Skuteczność kliniczna						
	Porównanie liczby wstrzyknień czynnika VIII przed badaniem i efmoroktokogu alfa stosowanego w trakcie trwania badania (grupa I)						
	FVIII stosowany przed badaniem			efmoroktokog alfa stosowany podczas badania			
	dawkowanie	n	Liczba wstrzyknień/rok	dawkowanie	n (%)	Liczba wstrzyknień/rok	Zmiana % w liczbie wstrzyknień/rok
	2 razy w tygodniu	9	104	Co 5 dni	8 (88,9)	73	-29,8
	3 razy w tygodniu	65	156	Co 3 dni	1 (11,1)	122	+17,3
				Co 3 dni	24 (36,9)	122	-21,8
				2 razy w tygodniu	22 (33,8)	104	-33,3
	4 razy w tygodniu	5	208	Co 4 dni	4 (6,2)	91	-41,7
Co 5 dni				15 (23,1)	73	-53,2	
5 razy w tygodniu	1	260	Co 3 dni	4 (80,0)	122	-41,3	
			2 razy w tygodniu	1 (20,0)	104	-50,0	
			Co 5 dni	1 (100,0)	73	-71,9	
Symulowana dawka efmoroktokogu alfa i czynnika VIII (rFVIII)							
Symulowany schemat leczenia		Tygodniowa dawka		% pacjentów z ≥ 1 j.m./dl (1% normy)			
40 j.m./kg 3 razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek)		120		rFVIII		Efmoroktokog alfa	
				91,4% (środa, od piątku)		98,4% (środa, od piątku)	
				48,5% (od poniedziałku)		86,3% (od poniedziałku)	

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			
	50 j.m./kg co 3 dni	117	58,1%	89,4%
	30 j.m./kg codziennie	105	88,4%	98,6%
	50 j.m./kg 2 razy w tygodniu (poniedziałek, czwartek)	100	55,1% (od czwartku)	89,5% (od czwartku)
			18,5% (od poniedziałku)	70,3% (od poniedziałku)
	40 j.m./kg co 3 dni	93,3	50,5%	86,4%
	25 j.m./kg 3 razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek)	75	81,2% (środa, od piątku)	96,3% (środa, od piątku)
			31,7% (od poniedziałku)	78,3% (od poniedziałku)
	25/50 j.m./kg 2 razy w tygodniu (poniedziałek, czwartek)	75	28,3% (od czwartku)	79,4% (od czwartku)
			18,1% (od poniedziałku)	70,0% (od poniedziałku)
	50 j.m./kg co 5 dni	70	4,6%	42,8%
	65 j.m./kg co 7 dni	65	0,2%	15,5%
	<p>W porównaniu do schematu dawkowania rFVIII stosowanego przed rozpoczęciem badania, u 98,8% pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa obserwowano zmniejszenie częstości wstrzyknięć przy porównywalnym zużyciu leku. Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w trakcie ostatnich 3 miesięcy trwania badania była istotnie statystycznie niższa niż mediana ABR odnotowana 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (grupa I: 0,0 vs. 6,0; $p < 0,001$; grupa II: 4,0 vs 29,0; $p = 0,003$). Na podstawie symulacji schematów dawkowania autorzy przewidują znacznie większy odsetek pacjentów, którzy utrzymają stabilną aktywność czynnika krzepnięcia VIII na poziomie ≥ 1 j.m./dl podczas stosowania efmoroktokogu alfa w porównaniu do profilaktyki standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (na przykład: 89,5% i 42,8% pacjentów przyjmujących 50 j.m./kg efmoroktokogu alfa odpowiednio co każde 3 lub 5 dni vs. 55,8% i 4,5% pacjentów stosujących 50 j.m./kg rFVIII odpowiednio co każde 3 lub 5 dni).</p>			
WNIOSKI	<p>Wyniki analizy sugerują, że leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa może ograniczyć częstość wstrzyknięć leku w porównaniu do leczenia standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII przy równoczesnym utrzymaniu niskiego wskaźnika częstości krwawień oraz porównywalnego poziomu zużycia leku.</p>			
Analiza post-hoc badania A-LONG, Fogarty i wsp. 2014 [54]	<p>Celem przeprowadzonej analizy <i>post-hoc</i> było określenie czynników predykcyjnych u pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie A-LONG stosujących zindywidualizowane profilaktyczne leczenie efmoroktokogiem alfa, u których wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku do 5 dni, w ciągu ostatnich trzech miesięcy badania (N=37). Analiza jednoczynnikowa wykazała, że u pacjentów u których wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku do 5 dni obserwowano: dłuższy czas do osiągnięcia aktywności leku na poziomie 1 j.m./dl (1%), dłuższy okres półtrwania leku oraz, a także wyższe stężenie czynnika von Willebranda w osoczu ($p < 0,0001$). Przeprowadzona analiza wykazała, że czas do osiągnięcia aktywności leku na poziomie 1 j.m./dl, okres półtrwania leku oraz wyjściowe stężenie czynnika von Willebranda w osoczu stanowią ważne predyktory wskazujące na możliwość wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami efmoroktokogu alfa do 5 dni, u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A.</p>			
WNIOSKI	<p>Wyniki analizy wskazują, że znajomość wyjściowego poziomu czynnika von Willebranda może być pomocna w określeniu częstości dawkowania leku u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A.</p>			
Analiza post-hoc badania A-LONG, Pasi i wsp. 2014 [55]	<p>Celem przeprowadzonej analizy <i>post-hoc</i> była ocena zależności pomiędzy częstością krwawień a poziomem aktywności czynnika VIII, u pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie A-LONG (N=163). Mediana rocznego wskaźnika czasu utrzymania aktywności czynnika FVIII na poziomie < 1 j.m./dl wynosiła 2,17 dnia dla zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego, 51,55 dnia dla tygodniowej profilaktyki oraz 224,8 dni dla leczenia doraźnego efmoroktokogiem alfa. Stwierdzono istotną statystycznie ($p < 0,0001$) zależność pomiędzy wydłużeniem czasu, w którym aktywność czynnika VIII utrzymywała się na poziomie poniżej 1, 3 i 5 j.m./dl, a ogólną liczbą krwawień. Co więcej, istotny związek z czasem utrzymywania się aktywności czynnika VIII na planowanym poziomie obserwowano także dla samoistnych oraz pourazowych krwawień jak i dla krwawień do stawów ($p \leq 0,0003$).</p>			
WNIOSKI	<p>Uzyskane wyniki wskazują, że wydłużenie czasu utrzymywania się aktywności czynnika VIII na poziomie poniżej 1, 3 i 5 j.m./dl związane jest z wzrostem skłonności do krwawień. Stąd ważne jest utrzymywanie minimalnego poziomu aktywności czynnika VIII na poziomie co najmniej 1 j.m./dl w trakcie profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa.</p>			
Analizy w oparciu o wyniki uzyskane w badaniach Kids A-LONG i A-LONG lub Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE				
Analiza wyników badań Kids A-LONG i A-LONG – Quon i wsp. 2015 [56] (abstrakt konferencyjny)	<p>Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu leczenia efmoroktokogiem alfa na aktywność fizyczną w zależności od stosowanego wcześniej schematu leczenia (leczenie profilaktyczne lub doraźne) u pacjentów biorących udział w badaniach Kids A-LONG i A-LONG. Ocena aktywności fizycznej była przeprowadzana w tygodniu 7, 14, 28, 38, i 52 w przypadku badania A-LONG oraz w 2, 7, 12, 17, 22, i 26 tygodniu w przypadku badania Kids A-LONG. Analizą objęto wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efmoroktokogu alfa i u których przeprowadzono co najmniej jedną pełną ocenę aktywności fizycznej (N=163 pacjentów z badania A-LONG oraz N=63 pacjentów z badania Kids A-LONG). Większość pacjentów (zarówno z badania A-LONG jak i Kids A-LONG) raportowała większą lub taką samą aktywność fizyczną, u niewielu pacjentów aktywność fizyczna zmalała. Aktywność fizyczna została oceniona jako: większa, taka sama, mniejsza, nieokreślona odpowiednio u: 51%, 36%, 8%, 5% pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa w trakcie badania A-LONG (N=117); 39%, 48%, 9%, 4% pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa w trakcie badania A-LONG (N=23); 26%, 52%, 9%, 13%</p>			

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	pacjentów stosujących leczenie doraźne efmoroktokogiem alfa w trakcie badania A-LONG (N=23) oraz 61%, 26%, 6%, 7% pacjentów stosujących efmoroktokog alfa w trakcie badania Kids A-LONG. Podobne wyniki w zakresie aktywności fizycznej obserwowano u pacjentów, u których występowały stawy docelowe przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Mediana wskaźnika ABR była niższa w trakcie profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa u pacjentów ze wszystkich czterech grup wyodrębnionych pod względem zmiany aktywności fizycznej (większa, taka sama, mniejsza, nieokreślona), niezależnie od wcześniej stosowanego schematu leczenia (profilaktyka lub leczenie doraźne oktokogiem alfa). U pacjentów biorących udział w badaniu Kids A-LONG, którzy stosowali leczenie profilaktyczne oktokogiem alfa przed rozpoczęciem badania, a po leczeniu efmoroktokogiem alfa raportowali większą lub taką samą aktywność fizyczną w porównaniu do wartości początkowych, mediana wskaźnika ABR w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa była niższa lub taka sama jak obserwowana przed rozpoczęciem badania.
WNIOSKI	Większość pacjentów z badania A-LONG (86%) oraz Kids A-LONG (87%) raportowało utrzymanie na tym samym poziomie lub wzrost aktywności fizycznej w trakcie leczenia efmoroktokogiem alfa przy utrzymaniu niskich wartości wskaźnika ABR. Wyniki te sugerują, że pacjenci z ciężką postacią hemofilii A mogą utrzymać lub zwiększyć poziom aktywności fizycznej podczas leczenia efmoroktokogiem alfa przy równoczesnym zachowaniu niskich wskaźników częstości krwawień i zmniejszonej częstości wstrzyknięć leku.
Analiza wyników badań Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE – Kerlin i wsp. 2015 [57] (abstrakt konferencyjny)	Celem przeprowadzonej analizy była ocena długoterminowej skuteczności efmoroktokogu alfa u pacjentów, u których występują stawy docelowe. Do analizy włączono pacjentów (N=124), u których stwierdzono występowanie co najmniej jednego stawu docelowego (staw, do którego wystąpiły co najmniej 3 krwawienia w ciągu 6 miesięcy) przed rozpoczęciem badania A-LONG (N=111) lub Kids A-LONG (N=13). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji, który obejmował skumulowany czas trwania zasadniczego badania (A-LONG lub Kids A-LONG) oraz czas trwania przedłużonej fazy badania (ASPIRE), w momencie prezentacji wyników (6 stycznia 2014). Wśród 111 pacjentów uczestniczących w badaniu A-LONG obserwowano łącznie występowanie 287 stawów docelowych przed rozpoczęciem badania (staw docelowy umiejscowiony był: w łokciu (34,8% pacjentów), kostce (31,2% pacjentów), kolanie (22,0%), barku (5,9% pacjentów), nadgarstku (3,1% pacjentów), biodrze (2,1% pacjentów). Z kolei wśród 13 pacjentów uczestniczących w badaniu Kids A-LONG obserwowano łącznie występowanie 15 stawów docelowych przed rozpoczęciem badania (staw docelowy umiejscowiony był: kostce (66,7% pacjentów), łokciu (26,7%), kolanie (6,7% pacjentów). U pacjentów, u których występowały stawy docelowe przed rozpoczęciem badania, mediana wskaźnika ABR po profilaktycznym leczeniu efmoroktokogiem alfa wykazywała tendencję malejącą względem wartości początkowych. Brak epizodów krwawienia do stawów docelowych raportowano u 47,6% pacjentów stosujących zindywidualizowaną profilaktykę efmoroktokogiem alfa, u 42,3% pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę efmoroktokogiem alfa, 41,7% pacjentów stosujących zmodyfikowane leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa trakcie trwania badania A-LONG i ASPIRE. Natomiast brak krwawień do stawów docelowych raportowano u 53,8% dzieci stosujących zindywidualizowaną profilaktykę efmoroktokogiem alfa w trakcie trwania badania Kids A-LONG. Mediana całkowitej średniej dawki tygodniowej efmoroktokogu alfa w leczeniu profilaktycznym oraz mediana przerw pomiędzy kolejnymi dawkami leku w trakcie badań A-LONG, Kids A-LONG oraz ich przedłużonej fazy ASPIRE w przypadku pacjentów ze stawami docelowymi na początku badania były porównywalne z tymi obserwowanymi w ogólnej populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.
WNIOSKI	U pacjentów, u których występują stawy docelowe, długoterminowe leczenie efmoroktokogiem alfa jest skuteczne w zapobieganiu krwawieniom do stawów docelowych.
Analiza wyników badań Kids A-LONG, A-LONG i ASPIRE – Mahlangu i wsp. 2016 [58]	Celem przeprowadzonej analizy było przedstawienie rezultatów zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z ciężką postacią hemofilii A otrzymujących efmoroktokog alfa podczas zarówno małych jak i dużych interwencji chirurgicznych. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań Kids A-LONG, A-LONG oraz ich przedłużonej fazy – badania ASPIRE. Ze wszystkich trzech badań, łącznie u 22 pacjentów przeprowadzono 24 duże zabiegi chirurgiczne (u 9 pacjentów biorących udział w badaniu A-LONG przeprowadzono 9 dużych zabiegów chirurgicznych, u 13 pacjentów biorących udział w badaniu ASPIRE przeprowadzono 15 dużych zabiegów chirurgicznych) – efektywność kliniczna efmoroktokogu alfa nie była oceniana podczas jednego z tych zabiegów, ponieważ pacjentowi podano inny lek. Natomiast ze wszystkich trzech badań, łącznie u 41 pacjentów przeprowadzono 52 mniejszych zabiegów chirurgicznych (u 7 pacjentów biorących udział w badaniu Kids A-LONG przeprowadzono 7 mniejszych zabiegów chirurgicznych oraz u 3 pacjentów pediatrycznych podczas badania ASPIRE przeprowadzono 3 mniejsze zabiegi chirurgiczne, pozostałe 42 mniejsze zabiegi chirurgiczne przeprowadzono u młodzieży lub dorosłych, z czego w przypadku 3 operacji nie stosowano efmoroktokogu alfa). Jedno wstrzyknięcie efmoroktokogu alfa było wystarczające, żeby uzyskać hemostazę podczas 22 z 23 dużych zabiegów chirurgicznych. W przypadku 23 dużych zabiegów chirurgicznych, które analizowano, hemostaza była utrzymywana przy zastosowaniu dawki efmoroktokogu alfa, której mediana wynosiła 58,3 j.m./kg (zakres: 45–102) na jedną infuzję, a mediana całkowitej dawki (włączając dawkę nasycającą) wynosiła 58,8 j.m./kg (zakres: 50–102) w trakcie okresu przedoperacyjnego oraz śródoperacyjnego. Mediana liczby dawek efmoroktokogu alfa w dniu zabiegu wynosiła 1 w przypadku 49 mniejszych zabiegów chirurgicznych (zakres: 1-3). W przypadku 49 mniejszych zabiegów chirurgicznych mediana całkowitej dawki efmoroktokogu alfa potrzebnej do utrzymania hemostazy w dniu zabiegu wynosiła 62,50 j.m./kg (zakres: 23,28–188,68). U młodzieży i dorosłych przeprowadzono 39 mniejszych zabiegów chirurgicznych, a u pacjentów pediatrycznych 10 mniejszych zabiegów chirurgicznych, dla których mediana całkowitej dawki efmoroktokogu alfa potrzebnej do utrzymania hemostazy w dniu zabiegu wynosiła odpowiednio 62,50 j.m./kg (zakres: 23,28–188,68) i 86,87 j.m./kg (zakres: 60,98–188,68). Odpowiedź hemostatyczną na leczenie efmoroktokogiem alfa w trakcie zabiegu jak i w okresie pooperacyjnym oceniono w przypadku 22 dużych zabiegów chirurgicznych, z czego dla 19 zabiegów odpowiedź oceniono jako znakomitą, a w 3 przypadkach jako dobrą. Z kolei odpowiedź hemostatyczna została oceniona tylko w przypadku 32 mniejszych zabiegów chirurgicznych, z czego dla 25 zabiegów odpowiedź oceniono jako znakomitą, a w 7 przypadkach jako dobrą. Obserwowana utrata krwi podczas dużych zabiegów chirurgicznych była porównywalna ze stratami krwi raportowanymi u zdrowych pacjentów. Efmoroktokog alfa w trzech uwzględnionych w analizie badaniach był dobrze tolerowany przez pacjentów i u żadnego z chorych nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII.
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują, że efmoroktokog alfa jest skuteczny i bezpieczny podczas stosowania w celu utrzymania hemostazy w okresie okołoperacyjnym jak w profilaktycznym leczeniu u pacjentów z hemofilią przed zabiegami chirurgicznymi zarówno dużymi jak i mniejszymi.
Badanie retrospektywne	

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Berntop i wsp. 2016 [59]	<p>Celem badania było wykazanie potencjalnych różnic w wynikach klinicznych uzyskanych podczas profilaktycznego leczenia konwencjonalnym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia – oktokoziem alfa (rFVIII) względem profilaktycznego leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu (rFVIIIIFc) – efmoroktokoziem alfa w oparciu o symulację farmakokinetyczną. W badaniu wykorzystano wyniki farmakokinetyczne uzyskane u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, stosujących leczenie efmoroktokoziem alfa (N=180) lub oktokoziem alfa (N=46), w celu symulowania aktywności VIII w określonym czasie, w zależności od zastosowanego schematu leczenia rFVIIIIFc w porównaniu do profilaktyki rFVIII w dawce 30 j.m./kg, trzy razy w tygodniu. Stosowanie rFVIII w dawce 30 j.m./kg, trzy razy w tygodniu pozwala na uzyskanie minimalnego stężenia leku na poziomie: 2,7; 2,8 i 0,7 j.m./dL, a czas, kiedy stężenie leku jest niższe niż 1; 3 i 5 j.m./dL wynosił odpowiednio: 0,2 dnia/tydzień; 1,2 dnia/tydzień; 2,3 dnia/tydzień. Z kolei stosowanie rFVIIIIFc w schemacie 2 razy w tygodniu po 45 j.m./kg (a więc przy takim samym zużyciu leku jak w przypadku rFVIII 3 razy po 30 j.m./kg w tygodniu) pozwalało na uzyskanie wyższych stężeń leku odpowiednio: 4,4 i 1,7 j.m./dL oraz wiązało się z krótszym czasem, kiedy stężenie leku było niższe niż 1; 3 i 5 j.m./dL – odpowiednio: 0 dnia/tydzień; 0,6 dnia/tydzień i 1,3 dnia/tydzień. Również stosowanie rFVIIIIFc w schemacie 2 razy w tygodniu po 30 j.m./kg skutkuje podobnymi poziomami minimalnymi leku (3,0 i 1,2 j.m./dL) oraz czasami, kiedy stężenie leku jest niższe niż 1; 3 i 5 j.m./dL (0,0 dnia/tydzień; 1,0 dzień/tydzień i 2,1 dnia/tydzień). Zastosowanie identycznego schematu leczenia rFVIIIIFc jak w przypadku rFVIII (3 razy w tygodniu po 30 j.m./kg) wiąże się z uzyskaniem znacznie wyższego minimalnego stężenia leku (7,8 j.m./dL; 8,5 j.m./dL; 3,3 j.m./dL) oraz znacznie krótszego czasu, kiedy stężenie leku jest niższe niż 1; 3 i 5 j.m./dL (0,0 dnia/tydzień; 0,0 dnia/tydzień; 0,4 dnia/tydzień).</p>
WNIOSKI	Niższy klirens efmoroktokogu alfa w porównaniu do oktokoziem alfa wskazuje na potencjał efmoroktokogu alfa w zakresie polepszenia profilaktyki krwawień oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć leku przy porównywalnym zużyciu analizowanych preparatów.
Opisy przypadków	
Groomes i wsp. 2016 [60]	<p>Opis przypadku 15-miesięcznego chłopca chorującego na ciężką postać hemofilii A, z wysokim mianem inhibitorów (8 BU/ml), które powstały w trakcie leczenia profilaktycznego różnymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w dawce 20 j.m./kg. Za zgodą rodziców rozpoczęto leczenie efmoroktokoziem alfa (produkt leczniczy Elocta®) podawanym w dawce 50 j.m./kg trzy razy w tygodniu. Po godzinie od pierwszego wstrzyknięcia efmoroktokogu alfa, aktywność czynnika VIII utrzymywała się na poziomie niższym niż 1%. Stosowanie efmoroktokogu alfa w dawce 50 j.m./kg trzy razy w tygodniu pozwoliło na znaczną redukcję miana inhibitorów.</p>
WNIOSKI	Rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) może przyczynić się do zmniejszenia miana inhibitorów czynnika VIII powstałych w trakcie wcześniejszego profilaktycznego leczenia różnymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII.
Malec i wsp. [61]	<p>Opis przypadku 3 dzieci z ciężką hemofilią A, u których wystąpiły inhibitory czynnika VIII i rozpoczęto u nich terapię indukującą tolerancję immunologiczną przy użyciu efmoroktokogu alfa (produkt leczniczy Elocta®). Okres obserwacji wynosił 6-8 tygodni. Indukcję tolerancji immunologicznej rozpoczęto dawką efmoroktokogu alfa wynoszącą 100-200 j.m./kg podawaną co dwa dni lub trzy razy w tygodniu. U dwóch pacjentów przeprowadzono testy genetyczne na obecność mutacji w genie F8. U dwóch pacjentów terapię indukującą tolerancję immunologiczną wdrożono po raz pierwszy, natomiast u trzeciego dziecka terapię indukującą tolerancję immunologiczną efmoroktokoziem alfa wprowadzono po nieudanym leczeniu indukującym tolerancję immunologiczną innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia (pacjent nie przestrzegał zalecanego schematu leczenia). U dwóch pacjentów terapię efmoroktokoziem alfa rozpoczęto gdy poziom inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wynosił <10 B.U. Czas tolerancji immunologicznej inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII wyniósł 4–12 tygodni. Nie obserwowano występowania działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	Wyniki wskazują, że terapia indukująca tolerancję immunologiczną efmoroktokoziem alfa jest skuteczna i bezpieczna u dzieci z hemofilią A, u których występują inhibitory czynnika VIII.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą [71]–[72], [73], [74],
- 1 analizę przedstawiającą modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) [75],
- 2 przeglądy systematyczne [76], [77],
- 1 raport HTA [78],
- 1 ocenę raportu HTA wykonaną przez Agencję IQWiG [79].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 101. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Iorio i wsp. 2014 [71]–[72] [abstrakty konferencyjne/ poster]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie pośrednie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa i moroktokog alfa).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A.</p> <p><u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa–produkt leczniczy Advate® i moroktokog alfa – produkt leczniczy Xyntha® i Refacto®), rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa–produkt leczniczy Elocta®).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> dokonano systematycznego przeglądu literatury w celu identyfikacji – nie podano nazw przeszukanych baz danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> opublikowane badania kliniczne dotyczące rutynowego leczenia profilaktycznego rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII, pozwalające na porównanie z wynikami badania A-LONG [dotyczące wcześniej leczonych pacjentów (wiek 12–65 lat) z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A (endogeny poziom czynnika krzepnięcia krwi VIII, 2 j.m./dL), u których częstość krwawień w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania była podobna do częstości krwawień obserwowanych u pacjentów badania A-LONG, oceniany w badaniu: średni ABR, całkowita liczba krwawień wśród pacjentów leczonych profilaktycznie, tygodniowe zużycie leku w trakcie leczenia profilaktycznego i doraźnego leczenia krwawień, liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania krwawienia).</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące efmoroktokogu</p>	<p>Wyniki wykazały, że częstość wstrzyknięć była niższa w przypadku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa–rFVIIIIFc) w porównaniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII; oktokog alfa - produkt leczniczy Advate® i moroktokog alfa - produkt leczniczy Xyntha® i Refacto®), odpowiednio: 1,4–2,4 (mediana 2,0) razy/tydzień i 2,3–4 razy/tydzień. Średni roczny wskaźnik krwawień wyniósł 2,9 w przypadku rFVIIIIFc (efmoroktokog alfa) oraz łączny wynik dla rFVIII wyniósł 4,8 krwawień (p=0,003). Mediana wskaźnika zużycia leku w przypadku rFVIIIIFc wynosiła 77,9 j.m./kg/tydzień i była niższa niż w przypadku leczenia pozostałymi analizowanymi rFVIII (różnicavs rFVIIIIFc wynosiła 7,0–29,8 j.m./kg/tydzień czyli 9–37% więcej). Przeprowadzona przez Autorów analiza symulacja wykazała, że stosowanie się do zaleceń lekarskich będzie o co najmniej 6–12 punktów procentowych większe w przypadku podania rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc niż analizowanych rekombinowanych czynników krzepnięcia (oktokog alfa i moroktokog alfa).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Mahlangu i wsp. 2014 [1], zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyło stosowania efmoroktokogu alfa w leczeniu hemofilii A oraz badania dotyczące komparatora (oktokogu alfa) Tarantino i wsp. 2004 [28], Valentino i wsp. 2012 [39]. Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących badania Shapiro i wsp. 2003, nie udało się zidentyfikować badania.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>alfa: Badanie A-LONG – Mahlangu i wsp. 2014; dotyczące oktokogu alfa: Tarantino i wsp. 2004, Shapiro i wsp. 2003, Valentino i wsp. 2012, dotyczące moroktokogu alfa: Recht i wsp. 2009.</p>		
Iorio i wsp. 2015 [73] [abstrakt konferencyjny]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie pośrednie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A. <u>Interwencje:</u> rekombinowany czynniki krzepnięcia VIII (nie podano nazw substancji leczniczych), rekombinowany czynniki krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokogu alfa).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> dokonano systematycznego przeglądu literatury – nie podano nazw przeszukanych baz danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące rutynowego leczenia profilaktycznego rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII dorosłych i młodzieży z ciężką postacią hemofilii A. <u>Badania włączone:</u> dotyczące efmoroktokogu alfa: badanie A-LONG – Mahlangu i wsp. 2014; dotyczące rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII: Tarantino i wsp. 2004, Pollmann 2007, Lentz 2013; Tiede 2014 oraz inne których nie udało się zidentyfikować na podstawie abstraktu.</p>	<p>Porównanie wykazało, że średni tygodniowy wskaźnik konsumpcji leku był niższy w przypadku efmoroktokogu alfa - rFVIII-Fc (85,4 IU/kg) niż obserwowany w dwóch badaniach dotyczących rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII - rVIII (o 20% i 15%) i wyższy niż w przypadku 1 badania dotyczącego rFVIII (o 20%). Mediana tygodniowego wskaźnika konsumpcji leku była niższa dla rFVIII-Fc w porównaniu do wszystkich analizowanych badań oceniających rFVIII (o 14%–27%). Średni roczny wskaźnik krwawień był istotnie statystycznie niższy podczas stosowania rFVIII-Fc względem leczenia rFVIII w trzech badaniach i porównywalny względem pozostałych badań dotyczących rFVIII. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie profilaktyczne rFVIII-Fc może wiązać się ze zmniejszeniem konsumpcji leku przy zachowaniu podobnej lub mniejszej częstotliwości incydentów krwawienia w ciągu roku oraz mniejszej liczby wstrzyknięć w porównaniu do rFVIII, w analizowanej populacji.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Mahlangu i wsp. 2014 [1], zawarte w opracowaniu wtórnym, które dotyczyło stosowania rFVIII-FC w leczeniu hemofilii A oraz badania dotyczące komparatora (oktokogu alfa) Tarantino i wsp. 2004 [28]. Pozostałe badania dotyczyły rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII nie będących komparatorami w niniejszej analizie.</p>
Mantovani i wsp. 2015 [74] [abstrakt konferencyjny]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena ryzyka rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII podczas terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia (rFVIII) w populacji pacjentów z hemofilią A, wcześniej nie leczonych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A, wcześniej nie leczeni. <u>Interwencje:</u> rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (w abstrakcie nie podano substancji czynnych)</p>	<p><u>Przeszukano:</u> PubMed oraz Embase w okresie od 1 stycznia 1988 roku do 31 stycznia 2015 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne (zarówno prospektywne jak i retrospektywne) badających zależność między stosowanym rFVIII a powstawaniem inhibitorów czynnika VIII u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych lub minimalnie leczonych (mniej niż 5 dni ekspozycji na lek). <u>Badania włączone:</u> brak danych – badanie opisane w oparciu o abstrakt konferencyjny.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 16 badań. Łącznie częstość występowania inhibitorów (u 1 945 pacjentów wcześniej nie leczonych oraz minimalnie leczonych odnotowano 571 przypadków powstania inhibitorów) zarówno o wysokim jak i o niskim mianie w ogólnej populacji pacjentów oszacowano na 0,27 [95%CI: 0,23; 0,31] – jednak wykazano niejednorodność wyników ($I^2=68,9\%$; $p<0,01$). Natomiast częstość występowania inhibitorów o wysokim mianie u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nieleczonych (u 1 223 pacjentów wcześniej nie leczonych odnotowano 353 przypadki powstania inhibitorów) oszacowano na 0,27 [95%CI: 0,23; 0,32] – wykazano niejednorodność wyników ($I^2=64,9\%$; $p<0,01$). Heterogeniczność wyników wynikała z różnic w częstości występowania inhibitorów w badaniach dotyczących tego samego produktu leczniczego. Częstość występowania inhibitorów w zależności od stosowanego rFVIII wahały się w zakresie od 0,23 do 0,42. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi produktami leczniczymi w zakresie częstości występowania inhibitorów.</p>	<p>Brak informacji dotyczących badań włączonych do przeglądu – badanie opisane w oparciu o abstrakt konferencyjny.</p>
Analiza przedstawiająca modelowanie z zakresu przestrzegania zaleceń				
Iorio i wsp. 2015 [75] [abstrakt]	<p><u>Cel opracowania:</u> modelowanie</p>	<p><u>Przeszukano:</u> dokonano systematycznego przeglądu</p>	<p>Symulacja w oparciu o model adhezencji sugeruje poprawę o co najmniej 6,2% w</p>	<p>W analizie klinicznej</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
konferencyjny/ poster]	wpływu potencjalnych różnic w stosowaniu się do zaleceń (ang. <i>adherence</i>) przestrzegania rutynowej profilaktyki krwawień w leczeniu hemofilii przy użyciu koncentratu o przedłużonym uwalnianiu rFVIII-Fc w porównaniu do konwencjonalnego rekombinowanego czynnika krzepnięcia rVIII. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A <u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa, moroktokog alfa, turoktokog alfa i simoktokog alfa), rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc	literatury – nie podano nazw przeszukanych baz danych. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące rutynowego leczenia profilaktycznego pacjentów z ciężką postacią hemofilii za pomocą rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX pozwalające na porównanie wyników z rezultatami dwóch badań dotyczących leczenia profilaktycznego rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) lub rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc. <u>Badania włączone:</u> Dotyczące efmoroktokogu alfa: badanie A-LONG – Mahlangu i wsp. 2014; Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII: dotyczące oktokogu alfa: Tarantino i wsp. 2004, Shapiro i wsp. 2007, Valentino i wsp. 2012, dotyczące moroktokogu alfa: Recht i wsp. 2009; Pollmann i wsp. 2007 dotyczące turoktokogu alfa: Lentz i wsp. 2013, Dotyczące simoktokogu alfa: Tiede i wsp. 2015.	przestrzeganiu zaleceń w trakcie profilaktyki krwawień z zastosowaniem rFVIII-Fc, co prowadzi do zmniejszenia średniej wartości rocznego wskaźnika krwawień o co najmniej 3 krwawienia na rok w porównaniu do profilaktyki konwencjonalnym rFVIII (p≤0,05). Ze względu na możliwość zmniejszenia częstości wstrzyknięć, a tym samym wygodę stosowania leku przekładającą się na poprawę przestrzegania zaleceń, koncentrat o przedłużonym uwalnianiu rFVIII-Fc może przyczynić się do znacznego zmniejszenia częstości krwawień u pacjentów chorych na hemofilię A.	uwzględniono badanie kliniczne Mahlangu i wsp. 2014 [1], zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyło stosowania rFVIII-FC w leczeniu hemofilii A, oraz badania dotyczące komparatora (oktokogu alfa) Tarantino i wsp. 2004 [28], Valentino i wsp. 2012 [39]. W niniejszej analizie nie uwzględniono referencji Shapiro i wsp. 2007, ponieważ było to opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym. Pozostałe badania dotyczyły rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII nie będących komparatorami w niniejszej analizie.
Przegląd systematyczny				
Mannucci 2015 [76]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zalet i wad okresów półtrwania czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A i B. <u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa), rekombinowany	<u>Przeszukano:</u> <i>Medline</i> (od 1964 do października 2013), przeszukano strony <i>World Federation of Haemophilia</i> , <i>American Society of Hematology</i> , <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> , oraz strony rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). <u>Kryteria włączenia:</u> abstrakty konferencyjne, badania w trakcie realizacji, pełnotekstowe badania dotyczące technologii o przedłużonym okresie półtrwania stosowanych w leczeniu hemofilii A i B. <u>Badania włączone:</u> dotyczące efmoroktokogu alfa: Powell i wsp. 2012, Mahlangu i wsp. 2014, NCT01458106.	<u>Wyniki dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa).</u> Analiza włączonych badań wykazała, że zastosowanie efmoroktokogu alfa (rFVIII-Fc) wiązało się z wystąpieniem 1 działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, w porównaniu do 6 związanych z podaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII-oktokog alfa). Ogółem w badaniu zgłoszono 44 działania niepożądane raportowane przez 11 pacjentów. Badanie A-LONG wykazało, że okres półtrwania efmoroktokogu alfa (rFVIII-Fc) wyniósł 19 godz. w porównaniu z 12,4 godz. w przypadku rFVIII (oktokogu alfa). Roczny wskaźnik krwawień (ABR) wyniósł: 1,6 epizodów krwawień podczas profilaktycznego leczenia efmoroktokogiem alfa co 3–5 dni w dawce 77,7 j.m./kg; 3,6 epizodów krwawień w grupie leczonej	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Mahlangu i wsp. 2014 [1], NCT01458106 [2], Powell i wsp. 2012 [11] zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły stosowania rFVIII-FC w leczeniu hemofilii A.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	czynnik krzepnięcia IX, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIIa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIIa o przedłużonym okresie półtrwania.		profilaktycznie jeden raz w tygodniu stałą dawką 65 j.m./kg; oraz 33,6 epizodów krwawień dla leczenia doraźnego w dawce 10–50 j.m./kg. Dodatkowo w przypadku 87,3% przypadków epizodów krwawień wystarczyło 1. wstrzyknięcie efmoroktokogu alfa, ≤2 wstrzyknięcia w przypadku 97,8%, z kolei u 45,3% pacjentów w ogóle nie obserwowano epizodów krwawień.	
Oladapo i wsp. 2014 [77] [abstrakt]	<u>Cel opracowania:</u> podsumowanie wyników dostępnych badań dotyczących oceny jakości życia pacjentów z hemofilią. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią A, B oraz hemofilią powikłaną inhibitorem. <u>Interwencje:</u> czynnik krzepnięcia VIII i IX.	<u>Przeszukano:</u> PubMed, Embase, Biosis, Medline, Web of Science. <u>Kryteria włączenia:</u> prospektywne badania kliniczne oceniające HRQoL w analizowanej populacji, w przypadku braku pełnych tekstów włączono abstrakty konferencyjne. <u>Badania włączone:</u> brak danych.	Do analizy włączono 10 badań, w tym 5 badań dotyczących populacji z hemofilią A (terapia produktem leczniczym: Advate® (oktokog alfa) n=2, Kogenate®/Kogenate FS® (oktokog alfa) n=2, Eloctate® (efmoroktokog alfa) n=1). Wyniki wykazały istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną przy pomocy skali oceny jakości życia SF-36 (ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>) w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego u pacjentów leczonych doraźnie i profilaktycznie z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII-oktokog alfa). Leczenie profilaktyczne z zastosowaniem produktu leczniczego Eloctate® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc-efmoroktokog alfa) wykazało niewielką poprawę w zakresie jakości życia mierzonej w skali Haem-A-QoL.	Brak informacji dotyczących badań włączonych do przeglądu.
Raport HTA				
NIHR HSC 2013 [78]	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności produktu leczniczego Eloctate® (efmoroktokog alfa). <u>Analizowana populacja:</u> dorośli i dzieci z ciężką postacią hemofilii A. <u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa).	Przeszukano: brak danych. Kryteria włączenia: brak danych. <u>Badania włączone:</u> badanie ASPIRE, badanie KIDS A-LONG, badanie A-LONG.	Przeprowadzona przez Autorów raportu ocena wykazała, że efmoroktokog alfa przyczynia się do zmniejszenia częstości wstrzyknięć w leczeniu profilaktycznym, co wiąże się z poprawą jakości życia. Zmniejsza też objawy choroby i związane z hemofilią ograniczenia. W przypadku skutecznego zapobiegania rozwojowi inhibitorów u pacjentów z hemofilią A, produkt leczniczy Eloctate® (efmoroktokog alfa) stanowiłby istotną opcję terapeutyczną, która mogłaby zapobiegać poważnym krwawieniom i niepełnosprawności związanej z chorobą.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA.
Ocena raportu HTA				
IQWiG Efmoroktokog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2016 [79]	<u>Cel opracowania:</u> ocena korzyści klinicznych ze stosowania efmoroktokogu alfa. <u>Analizowana populacja:</u>	Przeszukano: rejestry badań klinicznych (nie sprecyzowano jakie). Kryteria włączenia: brak danych. <u>Badania włączone:</u> dotyczące efmoroktokogu alfa:	Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących efmoroktokog alfa z analizowanymi komparatorami. Zidentyfikowano natomiast 1 badanie dotyczące efmoroktokogu alfa oraz 7 badań dotyczących komparatorów. Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli 3 badania	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Mahlangu i wsp. 2014 [1], SPINART [29], ASPIRE [20],

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroktokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	pacjenci w wieku >12 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią A. <u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) oraz rekombinowane lub osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII (nie podano nazw substancji produktów leczniczych)	Mahlangu i wsp. 2014 dotyczące rFVIII; Tarantino i wsp. 2004, Shapiro i wsp. 2007, Valentino i wsp. 2012, Recht i wsp. 2009, Lentz i wsp. 2013, Tiede i wsp. 2013, Pollmann i wsp. 2007	dotyczące efmoroktokogu alfa: badanie ASPIRE, SPINART oraz POTTER. Wyniki oceny przeprowadzonej przez Analityków Agencji nie potwierdzają istnienia dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania produktu leczniczego Elocta® w porównaniu z komparatorami, jednak Agencja zaznacza, że w dostępnych badaniach brak jest informacji adekwatnych do analizowanego problemu.	POTTER [42] zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyło stosowania rFVIII-FC w leczeniu hemofilii A, oraz badania dotyczące komparatora (oktokogu alfa) Tarantino i wsp. 2004 [28], Valentino i wsp. 2012 [39]. W niniejszej analizie nie uwzględniono referencji Shapiro i wsp. 2007, ponieważ było to opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym. Pozostałe badania dotyczyły rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (moroktokogu alfa, turoktokogu alfa, simoktokogu alfa) nie będących komparatorami w niniejszej analizie.

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 102. Ocena w skali *Jadad* dla badania badania o akronimie ESPRIT [25] i badania Powell i wsp. 2007 [27].

[ref]	Badanie o akronimie ESPRIT [25]			Badanie Powell i wsp. 2007 [27]			
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
	Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie randomizowane	Tak	1	Tak, badanie randomizowane
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie przeprowadzono bez zamaskowania próby.	Tak	1	Tak, badanie przeprowadzono z zamaskowaniem próby
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, podano.	Tak	1	Tak, podano.
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano właściwą metodę randomizacji (randomizacja prosta).	Nie	0	Nie podano opisu metody.
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i	-	0	-	Tak	1	Podano prawidłowy opis

właściwą metodę?						zamaskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	-	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	-	0	-	-	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			4	

Tabela 103. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie SPINART [29]-[38].

[ref]	Faza badania o akronimie SPINART [29]-[38]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie otwarte.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, podano.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Randomizacja ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak maskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	-	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	-	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (BEZ RANDOMIZACJI) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [51]–[60] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności. Ocenie w skali NOS poddano jedynie 3 badania kliniczne (1 kohortowe i 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną).

Tabela 104. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [39]–[41], [42]–[43], [44].

Pytanie		Punkt		
		[39]–[41]	[42]–[43]	[44]
Wybór badania	Referencja			
	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywnej populacji			
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z hemofilią A	Pacjenci z hemofilią A	Pacjenci z hemofilią A
	Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.			
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej			
	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*
	Wybrana z odmiennej populacji			
Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik				
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej			

Pytanie		Punkt				
		[39]-[41]	[42]-[43]	[44]		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)				
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	*	*	
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	
		Nie				
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Hemofilię A	Hemofilię A	Hemofilię A
			Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*	*		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			*	
		Brak informacji				

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 105. Charakterystyka skali/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala oceny jakości życia SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey Questionnaire)	Kwestionariusz SF-36 służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Stosuje się go zwykle do porównywania różnych metod leczenia. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen: - funkcjonowanie fizyczne,

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, - dolegliwości bólowe, - ogólne poczucie zdrowia, - witalność, - funkcjonowanie społeczne, - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, - poczucie zdrowia psychicznego. <p>Wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną.</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [186].</p>
<p>Kwestionariusz EQ-5D (ang. European Quality of Life – 5 Dimension)</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest to kwestionariusz ogólny, stosowany powyżej 12. roku życia do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Składa się z dwóch części. Pierwsza z nich, opisowa, obejmuje ocenę HRQOL w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykle czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p> <p>Źródło: Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. Farmakoekonomika. 2009; 65(8): 572–580.</p>
<p>Kwestionariusz CHO-KLAT (ang. Canadian Hemophilia Outcomes – Kids’ Life Assessment Tool)</p>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci z hemofilią stosowany u pacjentów w wieku 4–18 lat, zawierający 35 pytań, na każde z nich możliwa jest jedna z 5 opcji odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasami, często, zawsze. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta.</p> <p>Źródło: Remor E i wsp. Disease-specific quality-of-life measurement to ols for haemophilia patients. Haemophilia. 2004; 10(4): 30-34.</p>
<p>Hemo-Sat (ang. Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale)</p>	<p>Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia u pacjentów z hemofilią, przeznaczony dla osób dorosłych lub rodziców dzieci cierpiących na tę chorobę. Kwestionariusz został opracowany we Włoszech. Kwestionariusz składa się z 34 domen odnoszących się do 6 aspektów: „łatwości wygoda”, „skuteczność”, „uciążliwość”, „opieka specjalistyczna”, „ocena centrum/ośrodka leczenia” oraz „ogólne zadowolenie”.</p> <p>Źródło: Riva S, Bullinger M, Amann E. i wsp. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning disability and health (ICF, ICF-CY). Health ang Quality of Life Outcomes. 2010; 8: 139.</p>
<p>Haemo-QoL (ang. Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for children patients and parents)</p>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci chorych na hemofilię, dostępny w trzech wersjach: dla dzieci w wieku 4–7 lat (zawiera 21 domen), dla dzieci w wieku 8–12 lat (zawiera 64 domen) i w wersji dla dzieci w wieku 13–16 lat (77 domen). Równocześnie kwestionariusz zawiera odpowiednią wersję dla rodzica/opiekuna dziecka. Kwestionariusz w zależności od grupy wiekowej zawiera pytania dotyczące od 8 do 12 dziedzin: zdrowie fizyczne, uczucia, ocena siebie, rodzina, przyjaciele, postrzeganie wsparcia, inne, sport i szkoła, radzenie sobie w hemofilię, jakość leczenia, przyszłość, relacje, ogólne zdrowie.</p> <p>Źródło: Riva S, Bullinger M, Amann E. i wsp. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning disability and health (ICF, ICF-CY). Health ang Quality of Life Outcomes. 2010; 8: 139.</p>
<p>World Federation of Hemophilia Orthopaedic Joint Score</p>	<p>Skala służąca do oceny stanu stawów, w zakresie struktury stawów oraz ich funkcjonowania (ewentualnych nieprawidłowości). Dotyczy stawów, w których najczęściej występują krwawienia u pacjentów z hemofilią – kolana, kostki, łokcie. Przeznaczona jest głównie dla dzieci i dorosłych z rozpoznaniem zwyrodnieniem stawów. Może być stosowana, gdy jest konieczność interwencji ortopedycznej lub jako miernik wyniku przeprowadzonego zabiegu korekcyjnego. Na uzyskany wynik składa się rezultat badania fizykalnego oraz ocena nasilenia bólu.</p> <p>Źródło: Gringeri A, Lambert T, Street A. i wsp. On behalf of the Adolescent/Adult Prophylaxis Study Group of the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia. 2012;18 (5): 722-728.</p>
<p>Colorado Adult Joint Assessment Scale</p>	<p>Skala pozwalająca na fizyczną ocenę stanu 6 stawów: dwóch kolanowych, dwóch stawów kostek i dwóch stawów łokciowych. Bierze pod uwagę nie tylko zmiany w zakresie ruchu i stabilności stawów, ale również stan tkanek miękkich wokół stawu. Uzyskany wynik odzwierciedla ogólny stan stawów.</p> <p>Źródło: http://www.medscape.org</p>
<p>Skala oceny jakości życia związana z hemofilią Haem-A-QoL (ang. Hemophilia-Specific Quality of Life Index)</p>	<p>Kwestionariusz Haem-A-QoL służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u osób dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się ze 46 stwierdzeń, które pozwalają określić 10 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowie fizyczne, - uczucia, -ocena siebie, - sport i rozrywka, - praca i szkoła, - radzenie sobie z hemofilią, - leczenie, - przyszłość, - planowanie rodziny,

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	- partnerstwo i seksualność. Źródło: Riva S, Bullinger M, Amann E. i wsp. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning disability and health (ICF, ICF-CY). Health and Quality of Life Outcomes. 2010; 8: 139.
Radiographic Pattersson Score	Skala pozwalająca na ocenę zmian w obrębie stawów, egzaminuje osiem różnych patologicznych zmian w celu określenia poziomu uszkodzenia stawów, sumując poszczególne wyniki. Maksymalny wynik uzyskany za pomocą tej skali to 13 punktów świadczący o znacznym uszkodzeniu stawów. W ramach przeprowadzanej oceny analizuje się: -osteoporozę (0-brak; 1-obecna), -powiększenie nasady (0-brak; 1-obecna), - nieregularna podchrzęstna powierzchnia kości (0-brak; 1-częściowo obecna; 2-całkowicie obecna), -zwężenie przestrzeni stawowej (0-brak; 1- przestrzeń stawowa>1mm; 2 - przestrzeń stawowa ≤1 mm), -powstawanie podchrzęstnych torbieli (0-brak; 1- 1 torbiel, 2->1 torbiel), -nadżerki na brzegach stawów (0-brak; 1-obecne), -niezgodność połączeń stawowych na końcach kości – kątownie/przemieszczanie (0-brak; 1-nieznaczące; 2-wyraźne), -deformacja stawów (0-brak; 1-nieznacząca, 2-wyraźna). Źródło: Albert L. Baert. Encyclopedia of Imaging.
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane. http://www.ucdmc.ucdavis.edu/ClinicalTrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf

14.11. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 106. Ocena jakości danych z badania o akronimie KIDS A-LONG [1]–[8].

Badanie [1]–[8]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe, otwarte, III fazy, opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 107. Ocena jakości danych z badania o akronimie A-LONG [8]–[17].

Badanie [8]–[17]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe badanie z częściową randomizacją, III fazy z grupami równoległymi, otwarte (ang. <i>open label</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak pełnej randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 108. Ocena jakości danych z badania o akronimie ASPIRE [18]–[24].

Badanie [18]–[24]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, przedłużona faza badań A-LONG oraz KIDS A-LONG.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania	

typu *superiority* lub *non-inferiority*).

Tabela 109. Ocena jakości danych z badania o akronimie ESPRIT [25].

Badanie [25]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe, otwarte, z randomizacją	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 110. Ocena jakości danych z badania Abshire i wsp. 2000 [26].

Badanie [26]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją i grupami naprzemiennymi tylko w I etapie badania – badanie biorównoważności, w II i III etapie badanie bez randomizacji.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji w II i III fazie badania, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 111. Ocena jakości danych z badania Powell i wsp. 2007 [27].

Badanie [27]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe, z randomizacją i zaślepieniem	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 112. Ocena jakości danych z badania Tarantino i wsp. 2004 [28].

Badanie [28]	
Rodzaj badania: kontrolowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie, grupy naprzemienne z randomizacją w I fazie badania-badanie biorównoważności i w III fazie badania – badanie profilu farmakokinetycznego, w II etapie otwarte badanie bez randomizacji	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak pełnego zamaskowania próby, brak randomizacji w II fazie badania, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 113. Ocena jakości danych z badania o akronimie SPINART [29]-[38].

Badanie [29]-[38]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte,	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 114. Ocena jakości danych z badania Valentino i wsp. 2011 [39]-[41].

Badanie [39]-[41]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (ośrodki w Europie i Stanach Zjednoczonych), badanie kliniczne, w fazie I z randomizacją, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA [^] ; w fazie II bez randomizacji, grupy naprzemienne, bez zamaskowania,	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A

Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak pełnej randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).

Tabela 115. Ocena jakości danych z badania o akronimie POTTER [42]–[43].

Badanie [42]-[43]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, badanie kohortowe z grupą kontrolną	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 116. Ocena jakości danych z badania Martinowitz i wsp. 2011 [44].

Badanie [44]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>)	

Tabela 117. Ocena jakości danych z badania Bray i wsp. 1994 [46].

Badanie [46]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, mała liczba pacjentów w grupie (<100 osób).	

Tabela 118. Ocena jakości danych z badania Kreuz i wsp. 2005 [47].

Badanie [47]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, mała liczba pacjentów w grupie (<100 osób).	

Tabela 119. Ocena jakości danych z badania Giangrande i wsp. 2002 [48].

Badanie [48]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, mała liczba pacjentów w grupie (<100 osób).	

Tabela 120. Ocena jakości danych z badania Auerswald i wsp. 2012 [49].

Badanie [49]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, mała liczba pacjentów w grupie (<100 osób), populacja nie w pełni spełniająca kryteria włączenia (uwzględniano pacjentów również z umiarkowaną ciężką hemofilią A).	

Tabela 121. Ocena jakości danych z badania Rothschild i wsp. 1998 [50].

Badanie [50]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, mała liczba pacjentów w grupie (<100 osób).	

Tabela 122. Ocena jakości danych z badania Berntop i wsp. 2016 [59].

Badanie [59]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne przeprowadzone w oparciu o symulację farmakokinetyczną	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej.	

Tabela 123. Ocena jakości danych z badania Groomes i wsp. 2016 [60].

Badanie [60]	
Rodzaj badania: opis przypadku	Jakość wyników: bardzo niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: C
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, opis tylko jednego przypadku.	

Tabela 124. Ocena jakości danych z badania Malec i wsp. 2016 [61].

Badanie [61]	
Rodzaj badania: opis przypadku	Jakość wyników: bardzo niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: C
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, opis tylko trzech pacjentów.	

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 125. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

Produkt leczniczy Elocta® (efmoroctokog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness. ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 126. Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 127. Opis skali GRADE

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Badanie z randomizacją lub quasi-randomizowane	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:	Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 128. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane wieloośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane z jednoośrodkowych badań z randomizacją lub badań bez randomizacji
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

*na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 129. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie bez randomizacji pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (bez randomizacji).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

*na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 130. Formularz ekstrakcji danych z badań

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna