



Elocta[®] (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, maj 2016

[Redacted header text]

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	10
2.2. ROKOWANIE	13
2.3. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A	13
2.4. CEL I SPOSOBY LECZENIA HEMOFILII A	17
2.5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	20
2.6. HEMOFILIA A JAKO CHOROBA RZADKA	25
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	26
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	27
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	27
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	34
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A.....	35
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	35
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	36
7. BIBLIOGRAFIA	40
8. SPIS TABEL	45
9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	46

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne z zakresu praktyki klinicznej
AHQR	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja badań i jakości opieki zdrowotnej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> ; Brytyjski Komitet Standardów Hematologii
BHS	ang. <i>Belgian Hemophilia Society</i> ; Belgijskie Towarzystwo Chorych na Hemofilię
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHS	ang. <i>Canadian Hemophilia Society</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Hemofilię
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
DDAVP	1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (desmopresyna)
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię i Pokrewne Choroby
EBM	ang. Evidence Based Medicine; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EHC	ang. <i>European Haemophilia Consortium</i> ; Europejskie Konsorcjum Chorych na Hemofilię
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
EUHANET	ang. <i>European Haemophilia Network</i> ; Europejska Sieć ds Hemofilii
GAIN	ang. <i>Guidelines & Audit Implementation Network</i> ; Sieć wytycznych i wdrażania audytu
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HFA	ang. <i>Haemophilia Foundation Australia</i> ; Australijska Fundacja Chorych na Hemofilię
HFNZ	ang. <i>Haemophilia Foundation of New Zealand</i> ; Nowo Zelandzka Fundacja Chorych na Hemofilię
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej

Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IU	ang. <i>international units/kilogram</i> ; jednostki międzynarodowe/kilogram
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
NBA	ang. <i>National Blood Authority</i> ; Narodowy Urząd Krwi
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowo Zelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCGP	ang. <i>Royal College of General Practitioners</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCKIK	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
rFVIIIFc	ang. <i>recombinant factor VIII fusion Fc protein</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
TLV	ang. <i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja do spraw korzyści preparatów farmaceutycznych i dentystycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UKHCDO	ang. <i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation</i> ; organizacja lekarzy zrzeszająca centa zajmujące się leczeniem hemofilii w Wielkiej Brytanii
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> ; Światowa Federacja Chorych na Hemofilię
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (produkt leczniczy Elocta®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A [12].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią nowozdiagnozowane dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nie leczone czynnikami osoczo pochodnymi,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (produkt leczniczy Elocta®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), którą stanowi pod względem efektywności klinicznej oktokog alfa (produkt leczniczy Advate®, produkt leczniczy Recombinate®, produkt leczniczy Kogenate Bayer®) natomiast za odpowiedni komparator w zakresie analizy ekonomicznej uznano produkt leczniczy Advate®,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (częstość

krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, indukcja tolerancji immunologicznej (ITI), poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej, maksymalny poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, liczba skutecznych indukcji tolerancji immunologicznej, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa (ocena 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, obecności przeciwciał).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu [14], [15], [16]. 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) [14], [15].

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 [16]. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilią 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 [14], [16]. Co więcej u zdecydowanej większości nosicieli aktywność czynnika VIII jest bliska dolnej granicy normy. Dodatkowo u 30–50% chorych mutacje występują w sposób spontaniczny [14].

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7/100 tys. osób [14]. 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 [16], [19], [22].

W Polsce w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 1991 roku prowadzony jest komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. W 2013 roku rejestr prowadzony przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii obejmował 4 623 osoby, w tym 2 684 osoby z hemofilią. Szacuje się, że hemofilia A w Polsce występuje 6 razy częściej niż hemofilia B [15].

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibryinolizę, brak jest leczenia przyczynowego [14]. Niedobory czynnika krzepnięcia krwi dostarcza się choremu w postaci wstrzykiwań dożylnych [15].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię A zalecają stosowanie takich leków jak: koncentrat czynnika krzepnięcia VIII (rekombinowany) [19], [22], [38], [39], [40], [41], [42], [45], [53], [57], [58], [64], [65] (osoczopochodny) [19], [22], [38], [42], [45], [51], [53], [57], [58], [64], [65] desmopresyna [19], [38], [45], [51], [53], [57], [64]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [19], [38], [51]. 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 [45].

Do chwili obecnej (maj 2016 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** produktu leczniczego Elocta[®], stosowanego w analizowanym wskazaniu [3]. Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **rekomendują finansowanie** ze środków publicznych produktu leczniczego Recombinate[®] (octocog alfa) stosowanego we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka

krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (na podstawie stanowiska numer: 65/2012, 66/2012, 67/2012, 68/2012, 69/2012, 70/2012 z dnia 3 września 2012 roku [77]–[82]) oraz w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (rekomendacji numer: 55/2012, 56/2012, 57/2012, 58/2012, 59/2012, 59/2012, 60/2012 z dnia 3 września 2012 roku [83]–[88]).

Światowe agencje oceny technologii medycznych: francuskie HAS [93] oraz szkocka TLV [102] rekomendują finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Elocta[®] w analizowanym wskazaniu (maj 2016). Natomiast pozostałe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC [89], kanadyjskie CADTH [90], brytyjskie NICE [33], niemieckie IQWiG [100], szkockie SMC [91], walijskie AWMSG [92] oraz szwedzkie SBU [101] nie oceniały do tej pory (maj 2016) zasadności finansowania ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi VIII z białkiem fuzyjnym Fc o przedłużonym uwalnianiu – produkt leczniczy Elocta[®], stosowanego w analizowanym wskazaniu. Oktokog alfa jest rekomendowany przez francuski HAS [94]–[98] (produkt leczniczy Kogenate Bayer[®] oraz Advate[®]) oraz szkocką TLV (produkt leczniczy Advate[®] [103]).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (produkt leczniczy Elocta®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Elocta®, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, produkt leczniczy Elocta[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stanowią nowozdiagnozowane dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII), wcześniej nie leczone czynnikami osoczo pochodnymi.

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Elocta[®] (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13]. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach programu zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia w ramach Programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [13].

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia
1. Pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.
2. Pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.
Kryteria wykluczenia z programu
Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).
Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony)
1. Stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy.
2. ukończenie 18 roku życia.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Zaburzenia hemostazy można podzielić na: skazy krwotoczne płytkowe, skazy krwotoczne naczyńniowe, skazy krwotoczne osoczowe oraz stany nadkrzepliwości. Hemofilia A i B zaliczana jest do skaz krwotocznych osoczowych wrodzonych, dziedziczonych jako cechy recesywne sprzężone z płcią [14], [15].

Hemofilia A i B spowodowana jest najczęściej niedoborem bądź zaburzeniem funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi w osoczu [14], [16].

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu [14], [15], [16].

Hemofilia B (choroba Christmasy) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu [14], [15], [16].

Hemofilia A i B w zależności od stopnia niedoboru czynnika odpowiednio VIII i IX może przybierać różne postacie:

- ciężką (~50% przypadków – czynnik VIII lub IX <1% normy),
- umiarkowaną – czynnik VIII lub IX 1–5% normy,
- łagodną – czynnik VIII lub IX >5% i <50% normy [14], [15].

U zdrowego człowieka aktywność wszystkich czynników krzepnięcia mieści się w przedziale od 50 do 150% normy [12].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje hemofilię w rozdziale III „Choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz wybrane choroby przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych (D50–D89)” w podrozdziale „Zaburzenia krzepnięcia, plamice i inne skazy krwotoczne (D65–D69)”. Hemofilia A sklasyfikowana została pod kodem D66, hemofilia B pod kodem D67, hemofilia C pod kodem D68.1. Dodatkowo hemofilia naczyniowa sklasyfikowana jest pod kodem D68.0 natomiast rzekoma hemofilia naczyniowa pod kodem D69.8 [17].

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. Czynnik von Willebranda chroni czynnik VIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego [16]. 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 (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje. Wynikiem mutacji jest brak syntezy czynnika VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [14], [16]. Co więcej u zdecydowanej większości nosicieli aktywność czynnika VIII jest bliska dolnej granicy normy. Dodatkowo u 30–50% chorych mutacje występują w sposób spontaniczny [14].

Czynnik IX jest 415-aminokwasową protezą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna

jest witamina K. Stężenie czynnika IX w osoczu jest około 50 razy większe niż stężenie czynnika VIII [16].

Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X, centromerycznie w stosunku do genu czynnika VIII. Dotychczas opisano ponad 2 100 mutacji we wszystkich regionach genu czynnika IX odpowiedzialnych za wystąpienie hemofilii B, z których najczęstsze, to mutacje punktowe, a rzadziej małe insercje i delecje. Podobnie jak w przypadku hemofilii A, wynikiem mutacji w genie czynnika IX jest brak syntezy czynnika IX, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [14], [16].

Rozpoznanie hemofilii A opiera się na: badaniu przesiewowym, badaniu potwierdzającym rozpoznanie oraz badaniu genetycznym. Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań [14].

Badanie przesiewowe:

- przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*; APTT), wartość APTT może być prawidłowa w łagodnej hemofilii przy aktywności czynnika VIII powyżej 30% normy,
- prawidłowa liczba płytek krwi,
- prawidłowe czasy protrombinowy i trombinowy,
- obniżone stężenie czynnika krzepnięcia krwi VIII,
- prawidłowy czas krwawienia i/lub czas okluzji PFA-100 [14], [18].

Badanie potwierdzające rozpoznanie:

- zmniejszona aktywność prokoagulacyjna czynnika krzepnięcia krwi VIII w jednostopniowym pomiarze,
- zmniejszona aktywność prokoagulacyjna czynnika krzepnięcia krwi VIII w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna) [14].

Zmniejszona aktywność czynnika VIII, przy czym zakres uzyskiwanych wartości zależy od typu hemofilii (typ ciężki < 1%, typ umiarkowany 1–5%, typ łagodny 5–40% [18].

Badanie genetyczne pozwala na ujawnienie stanu nosicielstwa hemofilii A [14].

Rozpoznanie hemofilii B ustalane jest w oparciu o wywiad rodzinny, dotyczący zwłaszcza matki chorego i jej rodziny, a także wyników badań przesiewowych (badania przesiewowe jak w przypadku hemofilii A) oraz badań potwierdzających:

- zmniejszoną aktywność prokoagulacyjną czynnika krzepnięcia krwi IX w jednostopniowym pomiarze,
- zmniejszoną aktywność prokoagulacyjną czynnika krzepnięcia krwi IX w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna) [14].

Objawy hemofilii są zależne od postaci choroby. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę objawów występujących w hemofilii A i B.

Tabela 2. Charakterystyka objawów hemofilii A i B [16].

Postać	Objawy
Łagodna	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.
Umiarkowana	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach. Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych.
Ciężka	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni. Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych.

Powikłania hemofilii A to:

- powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII (przeciwciała IgG przeciwko czynnikowi VIII występują u 20–30% chorych z ciężką postacią hemofilii A oraz u 5–10% chorych z postacią umiarkowaną i łagodną),
- artropatia (u większości dorosłych chorych na ciężką postać w Polsce stwierdza się zaawansowaną artropatię, będącą przyczyną kalectwa),
- zakażenia wirusowe związane z zastosowaniem preparatów krwi (większość chorych na ciężką postać jest zakażona wirusem zapalenia wątroby typu C, część osób również wirusem zapalenia wątroby typu B) [14].

2.2. ROKOWANIE

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego [14].

2.3. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A

2.3.1. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A W POLSCE

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi 7/100 tys. osób [14]. 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 [16], [19], [22]. W Polsce w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 1991 roku prowadzony jest

komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. W 2013 roku (17.09.2013 rok) rejestr ten obejmował 4 623 osoby, w tym 2 684 osoby z hemofilią. Szacuje się, że hemofilia A w Polsce występuje 6 razy częściej niż hemofilia B. Co więcej ponad 50% przypadków hemofilii A to ciężka postać [15].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane epidemiologiczne pochodzące z rejestru chorych na hemofilię.

Tabela 3. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) [15], [22].

Rodzaj skazy	Liczba chorych			
	2011 rok	Udział procentowy	2013 rok	Udział procentowy
Łagodna	698	31,5%	713	31,5%
Umiarkowana	325	14,7%	331	14,7%
Powikłana inhibitorem	156	7,0%	148	7,0%
Ciężka	1 037	46,8%	1071	46,8%
Hemofilia A	2 216	100%	2 263	100%

Według danych przedstawionych powyżej można zaobserwować nieznacznie rosnącą liczbę przypadków hemofilii A. Warto jednak zauważyć, że między 2011 a 2013 rokiem nie obserwuje się różnic w częstości występowania poszczególnych postaci choroby.

Według danych Narodowego Centrum Krwi liczba pacjentów (dorosłych i dzieci z hemofilią A) przyjmujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011” w okresie od stycznia do grudnia 2009 roku wyniosła 1 658 chorych, natomiast w analogicznym okresie czasu w 2010 roku liczba ta wzrosła do 1 836 osób. Łącznie w latach 2009–2010 w ramach programu 3 494 pacjentów przyjmowało koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (tabela 4) [15], [22].

Tabela 4. Liczba pacjentów przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia krwi w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011 [15], [22].

Lp.	Realizator programu	Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem	Hemofilia A	Hemofilia A powikłana inhibitorem
		2009 rok		2010 rok	
1	RCKiK Białystok	38	1	39	1
2	RCKiK Bydgoszcz	80	1	78	2
3	RCKiK Gdańsk	65	12	78	10
4	RCKiK Katowice	162	12	182	14
5	RCKiK Kielce	44	4	47	5
6	RCKiK Kraków	130	12	155	16+1
7	RCKiK Lublin	94	6	111	9+2
8	RCKiK Łódź	77	7	75	7
9	RCKiK Olsztyn	51	3	55	4+1
10	RCKiK Opole	26	1	33	1
11	RCKiK Poznań	131	16	145	8+4
12	RCKiK Rzeszów	83	4	87	3
13	RCKiK Szczecin	51	6	47	18+1
14	RCKiK Warszawa	114	1	114	0
15	RCKiK Wrocław	109	4	122	2+3
16	RCKiK Zielona Góra	28	5	52	4
17	IHiT w Warszawie	229	51	245	47+8
Razem		1 512	146	1 665	171
Razem		1 658		1 836	

RCKiK – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Dodatkowo poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby chorych w oparciu o: Analizę weryfikacyjną Agencji [22], pismo Narodowego Centrum Krwi [24] i Narodowego Funduszu Zdrowia [25].

Tabela 5. Liczba dzieci (poniżej 18 roku życia) chorych na hemofilię w Polsce w 2010 roku [22], [24].

Parametr	Hemofilia A
	Liczba chorych
Liczba pacjentów w wieku <18 roku życia z hemofilią A	489
Liczba pacjentów w wieku <18 roku życia z hemofilią A – postać ciężka	340
Liczba pacjentów w wieku <18 roku życia z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora	26

Tabela 6. Liczba dzieci (poniżej 18 roku życia) chorych na hemofilię A w Polsce w 2012 roku [22], [24].

Parametr	Hemofilia A
	Liczba chorych
Postać łagodna	100
Postać umiarkowana	100
Postać ciężka	350
Razem	550

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższych tabelach (tabela 5, 6) pochodzących z Narodowego Centrum Krwi 550 chorych poniżej 18 roku życia w 2012 roku wymagało leczenia z zastosowaniem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII. Z kolei w roku 2010 liczba ta wynosiła 489 osób. Warto również zauważyć rosnącą liczbę ciężkich postaci hemofilii A [22], [24].

W dalszej części przedstawiono również dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII – Hemofilia A) w latach 2010–2012.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D66 według NFZ w latach 2010–2012 [22], [25].

Rok	Liczba pacjentów
2010	2 095
2011	2 009
2012	1 252

Dodatkowo warto zaznaczyć, że w 2011 roku 212 chorych leczono z powodu rozpoznania D66 w warunkach szpitalnych [26].

2.3.2. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A NA ŚWIECIE

Zapadalność na hemofilię A na świecie wynosi 1 na 5 tys. mężczyzn, przy czym około jedna trzecia pacjentów cierpiących z powodu hemofilii dotkniętych osobników hemofilią nie ma obciążenia rodzinnego. Częstość występowania hemofilii A mieści się w zakresie od 5,4–14,5 przypadków na 100 tysięcy [27], [28]. Inne dostępne źródła wskazują, że w krajach, w których występuje łatwy dostęp do diagnostyki częstość występowania hemofilii wynosi 1/10 tys. przypadków [29]. Światowe stowarzyszenie chorych na hemofilię wskazuje, że częstość występowania hemofilii A i B wynosi około 13,4/100 tys. [108].

W Stanach Zjednoczonych częstość występowania hemofilii A wynosi 20,6/100 tys. mężczyzn. W 2013 roku liczbę osób z hemofilią w Stanach Zjednoczonych oszacowano na około 20 000 [27]. Każdego roku w USA około 400 dzieci rodzi się z hemofilią. Częstość występowania wrodzonej hemofilii w USA szacuje się na 18 000 chłopców/mężczyzn, które w większości są klasyfikowane jako poważne [28].

Wrodzona hemofilia dotyczy wszystkich grup etnicznych i ma globalny zasięg [27], [28]. W USA częstość występowania hemofilii wśród osób białych, Afroamerykanów i Latynosów jest zbliżona. Ze względu na fakt, że hemofilia jest dziedziczona recesywnie, występuje głównie u mężczyzn [27].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z hemofilią A w okresie od października 2013 roku do lipca 2014 roku w oparciu o dane z kanadyjskiego rejestru chorych na hemofilię.

Tabela 8. Liczba chorych na hemofilią A między październikiem 2013 roku a lipcem 2014 roku [30].

Parametr	Hemofilia A
	Liczba chorych
Postać łagodna	1 774
Postać umiarkowana	288
Postać ciężka	850
Postać powikłana inhibitorem	105
Inna	74
Razem	3 091

W dużym badaniu populacyjnych wykazano, że częstość występowania hemofilii A wynosi 15,6 na 100 tys. urodzeń płci męskiej w USA [104].

Tabela 9. Częstość występowania hemofilii A na 100 tys. urodzeń płci męskiej [105], [106], [107], [109].

Kraj	Referencja	Okres czasu	Liczba pacjentów	Częstość występowania hemofilii A na 100 tys. urodzeń płci męskiej
Włochy	[105]	1952–1987	2 839	8,0–12,5
Francja	[106]	1986–2001	41	17,6
USA	[107]	1993–1995	2 743	15,6
Niemcy	[109]	1998–2006	-	10,4
Hiszpania		1998–2006	-	8,8
Holandia		1998–2006	-	17,2
Szwecja		1998–2006	-	15,3
Wielka Brytania		1998–2006	-	19,1
Kanada		1998–2006	-	13,2
Australia		1998–2006	-	11,1
Polska		1998–2006	2 261	5,9

2.4. CEL I SPOSOBY LECZENIA HEMOFILII A

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibryinolizę, brak jest leczenia przyczynowego [14]. Niedobory czynnika krzepnięcia krwi się wyrównuje się poprzez substytucję czynnika w drodze wstrzykiwań dożylnych [15].

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

- liofilizowany koncentrat czynnika krzepnięcia VIII wytwarzanego z ludzkiego osocza (koncentrat osoczopochodny),
- liofilizowany koncentrat czynnika krzepnięcia VIII wytwarzanego metodami inżynierii genetycznej (koncentrat rekombinowany),
- 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę,
- leki hamujące fibryinolizę, czyli antyfibrynolityki [16], [19].

1. Koncentrat osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII podawanego dożylnie w dawce 1 IU na 1 kg masy ciała (ang. *international units/kilogram*; jednostki międzynarodowe/kilogram) powoduje wzrost aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu o 1,5–2,0% normy. Okres półtrwania czynnika VIII w osoczu wynosi 12 godzin [14]. W zależności od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 h [16].

Profilaktyka polega na substytucji czynnika krzepnięcia VIII krwi.

- 1.1. W przypadku krwawienia leczenie należy rozpocząć w ciągu 2 godzin. W przypadku krwawień zagrażających życiu (w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej, przewodu pokarmowego) leczenie należy wdrożyć przed rozpoczęciem diagnostyki [14].
- 1.2. Leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną mogącą spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi [14].
- 1.3. Regularne leczenie profilaktyczne – wieloletnie wstrzyknięcia 25–40 IU/kg 3 razy na tydzień lub co drugi dzień, rozpoczęte przed wystąpieniem lub po wystąpieniu drugiego z kolei krwawienia dostawowego i przed ukończeniem 3 roku życia (profilaktyka pierwotna) lub po wystąpieniu co najmniej dwóch krwawień do stawu (profilaktyka wtórna) skutecznie chronią większość dzieci z ciężką postacią hemofilii przed rozwojem artropatii [14].

Obecnie można wyróżnić trzy generacje leków opartych na rekombinowanym czynniku krzepnięcia w leczeniu hemofilii:

- pierwsza generacja: nie są wytwarzane z krwi ludzkiej, ale w procesie produkcji oraz dla stabilizacji końcowego produktu wykorzystano niektóre białka ludzkie (albuminy),
- druga generacja: zbliżone do produktów pierwszej generacji, ale w końcowej fazie produkcji nie są dodawane albuminy ludzkie, produkty drugiej generacji są stabilizowane cukrami zamiast albuminy ludzkiej,
- trzecia generacja: w trakcie procesu produkcyjnego i w końcowym produkcie nie ma dodawanych białek ludzkich lub zwierzęcych [110], [111], [112].

Należy jednak pamiętać że metody inaktywacji wirusów stosowane wobec albumin są nieporównywalnie bardziej drastyczne i skuteczne niż możliwe do zastosowania metody inaktywacji w osoczopochodnych czynnikach krzepnięcia.

2. Desmopresyna – lek z wyboru stosowany w leczeniu łagodnej postaci hemofilii A. Podawany dożylnie w dawce 0,3 µg/kg, powoduje 3–6 krotne zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu krwi poprzez uwolnienie z rezerw tkankowych (rezerwy te wyczerpują się po 3–7 dniach leczenia) [14].

3. Leki hamujące fibryinolizę (leczenie wspomagające) stosowane w celu stabilizacji skrzepu w chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa, dróg rodnych. Podawane w dawce 10–15 mg/kg co 8 godzin dożylnie lub doustnie [14].

W Polsce obecnie funkcjonuje program lekowy B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13], a także „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018” [15]. Program lekowy finansowany ze środków NFZ kierowany jest do dzieci w wieku do 18 roku życia, z kolei Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne finansowany z budżetu Ministra Zdrowia kierowany jest do wszystkich chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Program ten ma na celu poprawę wyników leczenia oraz jakości życia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [15]. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018” [15] stanowi uzupełnienie i rozszerzenie świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego NFZ B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13].

Tabela 10. Dawki czynnika krzepnięcia VIII krwi w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A [16].

Wskazanie		Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg masy ciała)	Czas leczenia (dni)
Wylew krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwawienia z nosa, dziąseł		40–60	20–30	1–2, jeśli efekt zbyt słaby należy zwiększyć dawkę i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-lędźwiowy	Początkowo	80–100	40–50	1–2
	Następnie	30–60	15–30	3–5, czasami dłużej, dodatkowo wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy/głowa	Początkowo	80–100	40–50	1–7
	Następnie	50	25	8–21, czasami dłużej, dodatkowo wtórna profilaktyka
Wylew krwi do dna jamy ustnej i szyi	Początkowo	80–100	40–50	1–7
	Następnie	50	25	8–14
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Początkowo	80–100	40–50	1–6
	Następnie	50	25	7–14
Istotny klinicznie krwimocz		50	25	3–5
Operacje chirurgiczne	Przed operacją	80–100	40–50	-
	Po operacji	60–80	30–40	–3
		40–60	20–30	4–6
		30–50	15–25	7–14
Usuwanie zębów*		50	25	Jednorazowo przed zabiegiem

*od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg masy ciała co 8 h.

2.5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii A (maj 2016 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[19]	Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)	2008	Wytyczne zalecają w profilaktyce i leczeniu hemofilii A zastosowanie: koncentratów czynnika VIII wytwarzanych z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne), koncentratów czynnika VIII wytwarzanych metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) oraz desmopresynę, a także leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.
[31]		Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię	-	Nie zidentyfikowano
[32]		Kolegium Lekarzy Rodzinnych	-	Nie zidentyfikowano
[22]		Opinia ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych	2012	Ankietowani eksperci kliniczni (brak danych osobowych) przez AOTMiT w roku 2012 jako zalecane w leczeniu hemofilii A wskazali zarówno preparaty osoczopochodne jak i rekombinowane czynniki VIII. Eksperti zaznaczają również, że nie ma różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy osoczopochodnymi a rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia.
[33]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	-	Nie zidentyfikowano
[34]		Royal College of General Practitioners (RCGP)	-	Nie zidentyfikowano
[35]		National Institute for Health and Research (NIHR)	-	Nie zidentyfikowano
[36]		UK Haemophilia Society	-	Nie zidentyfikowano
[37]		United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)	2015	Wytyczne zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia w ramach terapii indukującej tolerancję immunologiczną u dzieci z ciężką postacią hemofilii, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII.
[38]			2013	Wytyczne dotyczą chorych z hemofilią i wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, u których koniecznie jest wykonanie zabiegu chirurgicznego. Rekomendacje zalecają stosowanie: - zastępczych czynników krzepnięcia krwi, - desmopresyny,

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				- leków antyfibrynolitycznych np. kwas traneksamowy, - inne metody opanowania krwawienia.
[39]			2013	Wytyczne zalecają stosowanie u chorych wymagających terapii zastępczej, w tym pacjentów wcześniej nieleczonych rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.
[40]			2008	Wytyczne zalecają w leczeniu hemofilii A stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII jako leczenia z wyboru.
[41]		British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	2011	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII jest lekiem z wyboru w leczeniu hemofilii A.
[42]			2010	Wytyczne rekomendują stosowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A wlewów z koncentratu czynnika krzepnięcia VIII w celu zapobiegania wylewów do stawów i innych krwawień. W przypadku młodzieży i dorosłych z ciężką postacią hemofilii wytyczne zalecają stosowanie regularnego leczenia profilaktycznego przynajmniej do czasu osiągnięcia dojrzałości fizycznej.
[43]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano
[44]		Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano
[45]	Stany Zjednoczone	National Hemophilia Foundation (USA)	2014	Wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią A koncentratu rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII. Dodatkowo w łagodnej do umiarkowanej hemofilii A zaleca się stosowanie desmopresyny. 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.
[46]		Hemophilia Federation of America	-	Nie zidentyfikowano
[47]		Alberta Health Services (AHS)	-	Nie zidentyfikowano
[48]	Kanada	Canadian Hemophilia Society (CHS)	-	Na witrynie towarzystwa odnaleziono informacje dotyczące możliwych opcji terapeutycznych w postaci suplementacji czynnika VIII przy wykorzystaniu koncentratu rekombinowanego lub osoczopochodnego. Dodatkowo jako możliwe inne metody terapeutyczne wskazywane są: desmopresyna (łagoda i umiarkowana postać hemofilii A), cyklokapron (kwas traneksamowy), amicar (kwas aminokapronowy). Cyklokapron (kwas traneksamowy) oraz amicar (kwas aminokapronowy) nie pomagają w wytworzeniu właściwego skrzepu w związku z czym nie mogą być stosowane zamiast desmopresyny lub koncentratu czynnika VIII.
[49]	Australia	Royal Australian College of General	-	Nie zidentyfikowano

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Practitioners (RACGP)		
[50]		National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano
[51]		National Blood Authority (NBA)	2006	Wytyczne zalecają stosowanie rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VII w leczeniu pacjentów z hemofilią A oraz hemofilią A powikłaną inhibitorem. Dodatkowo zalecane są: desmopresyna, leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy) oraz środki wspomagające.
[52]			2015	Organizacja jest w trakcie opracowywania nowych wytycznych leczenia hemofilii w oparciu o wytyczne Światowej Federacji Hemofilii (ang. World Federation of Haemophilia's; WFH). Na chwilę obecną projekt wytycznych został oddany do konsultacji publicznych. Planowo, wytyczne powinny zostać opublikowane 30 czerwca 2016 roku.
[53]		Haemophilia Foundation Australia (HFA)	-	Na witrynie fundacji odnaleziono informacje dotyczące zalecanych opcji terapeutycznych w przypadku chorych na hemofilię. Do zalecanych leków należą: koncentrat czynnika krzepnięcia (rekombinowany oraz osoczopochodny), desmopresyna (łagodna postać hemofilii), kwas traneksamowy. Dodatkowo zaznaczono, że rekombinowany czynnik krzepnięcia jest najczęściej stosowanym koncentratem czynnika krzepnięcia.
[54]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano
[55]		Belgian Hemophilia Society (BHS)	-	Nie zidentyfikowano
[56]	Nowa Zelandia	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	-	Nie zidentyfikowano
[57]		Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ)	2005	Wytyczne zalecają stosowanie czynnika krzepnięcia VIII jako leczenia z wyboru. Dodatkowo w łagodnej do umiarkowanej hemofilii A zaleca się stosowanie desmopresyny (dotyczy drobnych krwawień i drobnych zabiegów chirurgicznych).
[58]	Międzynarodowe	World Federation of Hemophilia (WFH)	2012	Wytyczne informują, że pojedyncza dawka czynnika krzepnięcia VIII może być wystarczająca w celu zatrzymania krwawienia u chorych na hemofilię A.
[59]		Hemophilia Community	-	Nie zidentyfikowano
[60]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano
[61]		ECRI Institute	-	Nie zidentyfikowano

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[62]		Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	-	Nie zidentyfikowano
[63]	Europejskie	European Haemophilia Consortium (EHC)	-	Nie zidentyfikowano
[64]		European Haemophilia Network (EUHANET)	2013	Wytyczne zalecają stosowanie u chorych na hemofilię w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub desmopresynę. Nie zalecany jest krioprecypitat.
[65]		European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)	2008	Wytyczne zalecają stosowanie koncentratu czynnika VIII w leczeniu hemofilii A jako leczenie z wyboru.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię A zalecają stosowanie takich leków jak: koncentrat czynnika krzepnięcia VIII (rekombinowany) [19], [22], [38], [39], [40], [41], [42], [45], [53], [57], [58], [64], [65] (osoczopochodny) [19], [22], [38], [42], [45], [51], [53], [57], [58], [64], [65] desmopresyna [19], [38], [45], [51], [53], [57], [64]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [19], [38], [51]. 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 [45].

2.6. HEMOFILIA A JAKO CHOROBA RZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z hemofilią A w Polsce, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. osób [5], [6]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 tys. osób** [7].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [6], [8]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [9]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [10].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [5], [6], [11].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [6].

Przyznanie statusu leku sierociego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,

- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [5].

Oceniany produkt leczniczy Elocta[®] do dnia opracowania niniejszej analizy nie otrzymał desygnacji Komitetu ds. Leków Sierocych. W dniu 20 września 2010 roku (EU/3/10/783) firma Biogen Idec Limited (Wielka Brytania) otrzymała desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych uznającą rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII jako lek sierocy w leczeniu hemofilii A [66], jednak został on wycofany ze wspólnotowego rejestru leków sierocych w październiku 2015 roku na wniosek Sponsora [67]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z hemofilią A, **produkt leczniczy Elocta[®] można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.** Dodatkowo produkt leczniczy Elocta[®] 6 czerwca 2014 roku został uznany za lek sierocy w analizowanym wskazaniu w Stanach Zjednoczonych [68].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. *recombinant factor VIII fusion Fc protein*; rFVIII^{IFc}) w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Elocta[®]).

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego (ChPL) Elocta[®] (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [12] oraz w rozdziale 9.

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII^{IFc}) zbudowany jest z cząsteczki rFVIII pozbawionego domeny B (BBD) genetycznie połączonego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1). Przed sekrecją cząsteczki z komórek HEK 293 (ang. *human embryonic kidney*), większość cząsteczek rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc jest poddana procesowi uzyskania ciężkiej cząsteczki czynnika krzepnięcia VIII i lekkiej cząsteczki. W układzie krążenia rFVIII^{IFc} występuje w kompleksie z VWF [113]. Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII^{IFc}) jest pierwszym lekiem, który został opracowany w celu przedłużenia okresu półtrwania czynnika VIII. Wydłużenie okresu półtrwania poprzez dodatek białka fuzyjnego w preparacie rFVIII^{IFc} pozwala na uzyskanie większej ochrony przed epizodami krwawienia przez dłuższy okres czasu, przy równocześnie mniejszej liczbie infuzji leku koniecznych do

opanowania objawów choroby w porównaniu z konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII. Co więcej rFVIIIFc charakteryzuje dłuższy okres półtrwania niż inne dostępne rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, (produkt leczniczy Elocta®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanej w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w istniejącym programie lekowym NFZ B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13] jako komparatory dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc wybrano:

- osoczo pochodny (ludzki) czynnik krzepnięcia krwi VIII,
- rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi VIII.

Powyższe potwierdzają również zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [19], [22], [38], [39], [40], [41], [42], [45], [53], [57], [58], [64], [65].

W ramach istniejącego programu lekowego B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13] finansowany jest również osoczopochodny (ludzki) czynnik krzepnięcia IX, jednak substancja ta nie została nie stanowi alternatywnej technologii dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc.

Z puli potencjalnych komparatorów wykluczono natomiast leki zalecane w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej tj. desmopresyna [19], [38], [45], [51], [53], [57], [64] oraz leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [19], [38], [51] ze względu na brak stosowania opisanych substancji w ramach programu lekowego B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [13].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie (listopad 2016 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- osoczopochodny (ludzki) czynnik krzepnięcia VIII – Beriate® [69], Immunate® [70], Octanate® [71],
- rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) – Advate® [72], Kogenate Bayer® [73], Recombinate® [74],
- rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (turoktokog alfa) – NovoEight® [75],
- rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (simoktokog alfa) – Nuwiq® [76].

Osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII są wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców. W toku produkcji są oczyszczane z domieszek różnych białek, a od 1986 r. obowiązkowo poddawane procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów. W zależności od zastosowanej technologii wytwarzania, koncentraty pdVIII zawierają czynnika von Willebranda lub są go pozbawione. Przed powszechnym wprowadzeniem procedur inaktywujących wirusy, koncentraty pdVIII były źródłem zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkim wirusem niedoboru

odporności. Po 1986 r. w koncentraty osoczopochodnych wykrywano wirusy bez otoczki lipidowej, np. wirus zapalenia wątroby typu A oraz parwovirus B19, które trudniej poddają się procedurom niszczącym cząstki zakaźne. Natomiast rekombinowane koncentraty rVIII są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Uwalniane do podłoża hodowlanego rVIII oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia ostatniej, czyli 3 generacji, nie zawierają w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie używa się ludzkiej albuminy. Koncentraty rVIII nie zawierają czynnika von Willebranda. Rekombinowane czynniki krzepnięcia także poddaje się w toku produkcji procedurom inaktywacji wirusów. Jak dotąd nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez koncentraty rVIII [19].

Zarówno osoczowe jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII stosowane są w polskiej praktyce klinicznej w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A. Jednak naukowcy zajmujący się hemofilią wskazują, że dzieci cierpiące na tę chorobę powinny być leczone wyłącznie czynnikami krzepnięcia VIII otrzymanymi metodami inżynierii genetycznej [20], [23]. Taka praktyka stosowana jest w krajach rozwiniętych, natomiast w Polsce od 2010 roku rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII stosowane są wyłącznie u dzieci, które wcześniej nie otrzymywały koncentratów osoczopochodnych [21], [23].

W chwili obecnej czynniki VIII krzepnięcia, które potencjalnie mogą być stosowane w zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką hemofilią A refundowane są w ramach dwóch osobnych grup limitowych: 1090.2, *Factor VIII coagulationis humanus* i 1090.1, *Factor VIII coagulationis humanus recombinante*. W pierwszej z w/w grup refundowane są ludzkie czynniki, w drugiej – rekombinowane o standardowym okresie półtrwania [4].

Pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Elocta® stosują w/w czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [4].

Z uwagi na specyficzną naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki VIII krzepnięcia stosowane w w/w programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia i rekombinowanych I generacji i osobno dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [114], wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie mogła uczestniczyć wyłącznie w drugim przetargu. Oznacza to, że zastępować może wyłącznie rekombinowane czynniki co najmniej II generacji, czyli potencjalnie: Advate®, Kogenate Bayer® i Nuwiq®.

Od kilku lat jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Advate®. Świadczą o tym m.in. opublikowane wyniki przetargów [114] i informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komunikatach DGL NFZ [115].

Przedstawione powyżej informacje świadczą, iż jedyną opcjonalną technologią lekową, która może zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Elocta® (w przypadku objęcia refundacją i zaproponowania korzystnej ceny w ofercie do przetargu centralnego) jest stosowanie produktu Advate® we wnioskowanym wskazaniu (informacje dotyczące produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) przedstawiono w rozdziale 9).

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.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt poszczególnych preparatów oktokogu alfa (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od dnia 1 listopada 2016 r. – ceny oficjalne [4]).

Tabela 12. Koszt poszczególnych preparatów oktokogu alfa [4].

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Kwota refundacji	Dopłata pacjenta
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	807,30 zł	847,67 zł	694,58 zł	694,58 zł	0,00 zł
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1 614,60 zł	1 695,33 zł	1 389,15 zł	1 389,15 zł	0,00 zł
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. po 5 ml	3 229,20 zł	3 390,66 zł	2 778,30 zł	2 778,30 zł	0,00 zł
Advate, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z	4 843,80 zł	5 085,99 zł	4 167,45 zł	4 167,45 zł	0,00 zł

Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	rozpuszczalnikiem po 5 ml					
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	6 458,40 zł	6 781,32 zł	5 556,60 zł	5 556,60 zł	0,00 zł
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	9 687,60 zł	10 171,98 zł	8 334,90 zł	8 334,90 zł	0,00 zł
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + łącznik fiol.	734,40 zł	771,12 zł	694,58 zł	694,58 zł	0,00 zł
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + łącznik fiol.	1 468,80 zł	1 542,24 zł	1 389,15 zł	1 389,15 zł	0,00 zł
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. + łącznik fiol.)	2 894,40 zł	3 039,12 zł	2 778,30 zł	2 778,30 zł	0,00 zł
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. + łącznik fiol.)	5 788,80 zł	6 078,24 zł	5 556,60 zł	5 556,60 zł	0,00 zł
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz. + łącznik fiol.)	8 683,20 zł	9 117,36 zł	8 334,90 zł	8 334,90 zł	0,00 zł
Recombinate 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	2 898,72 zł	3 043,66 zł	2 778,30 zł	2 778,30 zł	0,00 zł
Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	724,68 zł	760,91 zł	694,58 zł	694,58 zł	0,00 zł
Recombinate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	1 449,36 zł	1 521,83 zł	1 389,15 zł	1 389,15 zł	0,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywisty koszt dla płatnika publicznego 1 opakowania poszczególnych preparatów oktokogu alfa określony na podstawie kwot refundacyjnych z Komunikatu Narodowego Funduszu Zdrowia za okres styczeń-lipiec 2016 r.

Tabela 13. Rzeczywisty koszt dla płatnika publicznego 1 opakowania poszczególnych preparatów oktokogu alfa.

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	EAN	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Koszt 1 opakowania dla NFZ
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224302	2 113	1 038 326,55 zł	491,40 zł
Advate, proszek i	1 fiol. z proszkiem + 1	5909990224333	5 257	5 167 000,90 zł	982,88 zł

rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml				
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	5909990224340	288	566 092,80 zł	1 965,60 zł
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990224357	-	-	-
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990697441	-	-	-
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z rozpuszczalnikiem po 5 ml	5909990697458	-	-	-
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020775	-	-	-
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz.+ łącznik fiol.	5909990020782	-	-	-
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990020799	-	-	-
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990635153	-	-	-
Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+amp-strz.+ łącznik fiol.)	5909990816361	-	-	-
Recombinante 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736997	-	-	-
Recombinante 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736973	-	-	-
Recombinante 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp.po 10 ml + urządzenie BAXJECT II + 1 strz. + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	5909990736980	-	-	-

W kilku poprzednich przetargach przedstawiona została tylko oferta dla produktu leczniczego Advate®(oktokog alfa). Najprawdopodobniej cena zaproponowana przez producenta Advate® (taka sama we wszystkich przetargach) jest znacznie niższa od cen dozwolonych dla innych produktów leczniczych stosowanych w analizowanym wskazaniu (inne produkty lecznicze nie posiadają żadnych

innych zalet w porównaniu z Advate® i ich producenci nie chcą zaoferować niższych cen dla swoich produktów).

Podsumowując, za odpowiedni komparator do porównania z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa) w analizowanym wskazaniu (zapobieganie krwawieniom u dzieci z ciężką hemofilią A) pod względem efektywności klinicznej uznano oktokog alfa (produkt leczniczy Advate®, produkt leczniczy Recombinate®, produkt leczniczy Kogenate Bayer®) natomiast za odpowiedni komparator w zakresie analizy ekonomicznej uznano produkt leczniczy Advate®, ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce, wyłączne stosowanie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - częstość krwawień,
 - liczba krwawień,
 - liczba pacjentów z krwawieniami,
 - skuteczność hemostatyczna,
 - utrata krwi podczas zabiegu
 - indukcja tolerancji immunologicznej (ITI),
 - poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej,
 - maksymalny poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej,
 - czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej,
 - liczba skutecznych indukcji tolerancji immunologicznej,
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu 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 przeciwciał.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A (maj 2016 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (produkt leczniczy Elocta®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]
Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) (produkt leczniczy Advate®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]
Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) (produkt leczniczy Kogenate Bayer®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]
Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa) (produkt leczniczy Recombinate®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Pozytywna rekomendacja [77]–[82] Stanowisko numer: 65/2012, 66/2012, 67/2012, 68/2012, 69/2012, 70/2012 z dnia 3 września 2012 roku <i>Komentarz:</i> Rada Przejrzystości przy AOTMiT rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Recombinate® (octocog alfa) we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i	Pozytywna rekomendacja [83]–[88] Rekomendacja numer: 55/2012, 56/2012, 57/2012, 58/2012, 59/2012, 59/2012, 60/2012 z dnia 3 września 2012 roku <i>Komentarz:</i> Prezes AOTMiT rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Recombinate® (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego	hemofilią A i B''

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz komparatorów (rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII [oktokog alfa i turoktokog alfa]) stosowanych w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A (maj2016 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Brak rekomendacji [89]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Brak rekomendacji [90]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)	Brak rekomendacji [90]	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Agencja nie analizowała zasadności finansowania produktu leczniczego Elocta® ani żadnego innego produktu stosowanego w leczeniu hemofilii [33]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Brak rekomendacji [91]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)		
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Brak rekomendacji [92]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)	Brak rekomendacji [92]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Pozytywna rekomendacja [93] Komentarz: Agencja uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu leczniczego Elocta® są istotne dla pacjentów leczonych w ramach wskazania: leczenie i zapobieganie krwawień u pacjentów z hemofilią A. Jednak Agencja uznaje, że produkt leczniczy Elocta® nie przynosi większej poprawy rzeczywistej korzyści dla pacjentów z hemofilią A w porównaniu do innych preparatów.	2016

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			Agencja wydała pozytywną opinię w zakresie wpisania produktu leczniczego Elocta® na listę leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A [93].	
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)	Pozytywna rekomendacja [94], [95] <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Kogenate Bayer® w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)	2005 2004
			Pozytywna rekomendacja [96], [97], [98] <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Advate® w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), produkt leczniczy Advate® wskazany jest we wszystkich grupach wiekowych	2015 2006 2004
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Agencja przeprowadziła ocenę korzyści ze stosowania produktu leczniczego Elocta® w profilaktyce i leczeniu pacjentów w hemofilią A. Na podstawie dostępnych danych Agencja nie potwierdziła 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 [99].	2016
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)	Brak rekomendacji [100]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Brak rekomendacji [101]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)		
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc – produkt leczniczy Elocta®	Pozytywna rekomendacja warunkowa [102] <i>Komentarz:</i> Agencja wydała decyzję, że produkt leczniczy Elocta® powinien być włączony na listę finansowanych świadczeń farmaceutycznych z dniem 27 kwietnia 2016 roku. Jednak producent do 31 października 2019 roku musi przedstawić raport dotyczący stosowanie produktu Elocta® w ramach rzeczywistej praktyki	2016

Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			klinicznej w Szwecji.	
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa)	Pozytywna rekomendacja [103] Komentarz: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków produktu leczniczego Advate® w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A.	2004

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.AOTMT.gov.pl> (maj 2016 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku.
- [5] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [6] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [7] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [8] ORPHA, www.orpha.net (maj 2016 rok).
- [9] Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa 2012.
- [10] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010.
- [11] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Elocta®
- [13] Program lekowy B15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)
- [14] Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy. W.: Gajewski P. [red]. *Interna Szczeklika* 2014. 1754–1760.
- [15] Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018. Warszawa 2014
- [16] Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183–199
- [17] WHO, World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. 1993
- [18] Iwaniec T, Musiał J. Diagnostyka laboratoryjna choroby von Willebranda i hemofilii. *Alergologia Immunologia* 2007; 4(3–4): 6–63
- [19] 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
- [20] Franchini M, Coppola A, Molinari AC i wsp. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009; 15(2):578-586.
- [21] Klukowska A. Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica*, 2011: 42(3): 415–424.
- [22] 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”
- [23] Analiza weryfikacyjna Agencji. Nr: AOTM-OT-4351-16/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku NovoEight® (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do 26 roku życia”
- [24] Pismo z Narodowego Centrum Krwi z dn. 23.07.2012 roku; NCK-WPZ/1515/94-MZ/RJ/12, zawierające dane dotyczące liczebności populacji chorych na hemofilię do 18 r. ż.
- [25] Pismo z Narodowego Funduszu Zdrowia z dn. 23.07.2012 roku; NFZ/CF/DGL/2012/075/0498/W/18369/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67 oraz koszty refundacji substancji czynnych stosowanych u chorych na hemofilię A i B

- [26] Narodowy Fundusz Zdrowia. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 r. Warszawa, kwiecień 2012 r.
- [27] Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a0156> (maj 2016).
- [28] ePOCRATES <https://online.epocrates.com/u/2923468/Hemophilia/Basics/Epidemiology> (maj 2016)
- [29] Schulman S. Mild hemophilia – Revised edition. Treatment of Hemophilia 2012; 41.
- [30] Canadian Hemophilia Society (CHS). A National Assessment of Hemophilia/Inherited Bleeding Disorder Comprehensive Care Program Services And Resources. 2015
- [31] Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię <http://idn.org.pl/hemofilia/> (maj 2016)
- [32] Kolegium Lekarzy Rodzinnych <http://www.klrwp.pl/> (maj 2016)
- [33] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk/> (maj 2016)
- [34] Royal College of General Practitioners (RCGP) <http://www.rcgp.org.uk/> (maj 2016)
- [35] National Institute for Health and Research (NIHR) <http://www.nihr.ac.uk/> (maj 2016)
- [36] UK Haemophilia Society <http://www.haemophilia.org.uk/> (maj 2016)
- [37] United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UKHCDO Inhibitor and Paediatric Working Parties (18 th November 2015).
- [38] 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: 497–504
- [39] 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
- [40] 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
- [41] 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
- [42] 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
- [43] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/> (maj 2016)
- [44] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.guideline.gov/index.aspx> (maj 2016)
- [45] MASAC Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised September 2014)
- [46] Hemophilia Federation of America <http://www.hemophiliafed.org/> (maj 2016)
- [47] Alberta Health Services (AHS) <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp> (maj 2016)
- [48] Canadian Hemophilia Society (CHS) <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-treatment-of-hemophilia/factor-replacement-therapy/> oraz <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-treatment-of-hemophilia/other-treatments/> (maj 2016)
- [49] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) <http://www.racgp.org.au/> (maj 2016)
- [50] National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search> (maj 2016)
- [51] 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.
- [52] <http://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines> (maj 2016).
- [53] Haemophilia Foundation Australia (HFA): Haemophilia.
- [54] Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/> (maj 2016)

- [55] Belgian Hemophilia Society (BHS) <http://www.ahvh.be/nl/> (maj 2016)
- [56] New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/> (maj 2016)
- [57] Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ): Management of Haemophilia. HFNZ 2005 (update 2006).
- [58] WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia; Epub 6 JUL 2012. Updated August 2014 <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines> (maj 2016)
- [59] Hemophilia Community <http://www.factorfacts.com/> (maj 2016)
- [60] World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (maj 2016)
- [61] ECRI Institute <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx> (maj 2016)
- [62] Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)<http://www.gain-ni.org/> (maj 2016)
- [63] European Haemophilia Consortium (EHC) <http://www.ehc.eu/> (maj 2016)
- [64] European Haemophilia Network (EUHANET): European guidelines for the certification of Haemophilia Centres. 2013.
- [65] 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
- [66] Committee for Orphan Medicinal Products (COMT). EMA/COMP/367483/2010. Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor VIII attached to the Fc domain of human IgG1 for the treatment of haemophilia A. 15 October 2010
- [67] Orphanet Report Series - Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2016.
- [68] Orphanet http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&data_id=105853&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Med (maj 2016)
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Beriate®
- [70] Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunate®
- [71] Charakterystyka Produktu Leczniczego Octanate®
- [72] Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate®
- [73] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kogenate Bayer®
- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego Recombinate®
- [75] Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoEight®
- [76] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nouwiq®
- [77] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990083398, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [78] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990736997, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [79] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990083350, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [80] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990736980, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [81] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990083343, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do

- ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [82] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2012 z dnia 3 września 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Recombinate® (octocog alfa), EAN: 5909990736973, we wskazaniach: pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia i powyżej 2 roku życia; zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
- [83] Rekomendacja nr 55/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [84] Rekomendacja nr 56/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [85] Rekomendacja nr 57/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990083350 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [86] Rekomendacja nr 58/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990736980 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [87] Rekomendacja nr 59/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990083343 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [88] Rekomendacja nr 60/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 września 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate® 250 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/1 ml, kod EAN 5909990736973 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”
- [89] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <http://www.health.gov.au/> (maj 2016 rok)
- [90] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <https://www.cadth.ca/> (lmaj 2016 rok)
- [91] Scottish Medicines Consortium (SMC) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (maj 2016 rok)
- [92] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) <http://www.awmsg.org/> (maj 2016 rok)
- [93] Haute Autorité de Santé (HAS) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION Avis 17 février 2016 ; efmroctocog alfa.
- [94] Haute Autorité de Santé (HAS) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 16 juin 2004; KOGENATE Bayer 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon; KOGENATE Bayer 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon; KOGENATE Bayer 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon.
- [95] Haute Autorité de Santé (HAS) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 19 janvier 2005; KOGENATE Bayer 250 UI, flacon de poudre avec système Bioset + seringue pré remplie. Boîte de 1 flacon; KOGENATE Bayer 500 UI, flacon de poudre avec système Bioset + seringue pré remplie. Boîte de 1 flacon; KOGENATE Bayer 1000 UI, flacon de poudre avec système Bioset + seringue pré remplie. Boîte de 1 flacon
- [96] Haute Autorité de Santé (HAS) AVIS DE LA COMMISSION 16 juin 2004; ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon + 1 flacon kit d'injection; ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon + 1 flacon kit d'injection; ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon + 1 flacon kit d'injection; ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon + 1 flacon kit d'injection
- [97] Haute Autorité de Santé (HAS) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 janvier 2006; ADVATE 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon(s) en verre de 1 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s): 564 938-9; ADVATE 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon(s) en verre de 1 000 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s): 564 937-2; ADVATE 500 UI, poudre

- et solvant pour solution injectable 1 flacon(s) en verre de 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s): 564 936-6; ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon(s) en verre de 250 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s): 564 934-3
- [98] Haute Autorité de Santé (HAS) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 18 février 2015; ADVATE 250 UI - solvant : 2 ml (125 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 202 9 1); ADVATE 500 UI - solvant : 2 ml (250 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 204 1 3); ADVATE 1000 UI - solvant : 2 ml (500 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 206 4 2); ADVATE 1500 UI - solvant : 2 ml (750 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 208 7 1); ADVATE 2000 UI - solvant : 5 ml (400 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 209 3 2); ADVATE 3000 UI - solvant : 5 ml (600 UI/ml) Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 210 1 4).
- [99] <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/efmoroctocog-alfa-for-haemophilia-a-added-benefit-not-proven.7230.html> (maj 2016)
- [100] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (maj 2016)
- [101] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), <http://www.sbu.se/sv/> (maj 2016)
- [102] TLV Besult Elocta® 26.04.2016.
- [103] TLV Besult Advate® 03.05.2004.
- [104] Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F. i wsp. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia* 2013; 19(3): 362–369
- [105] Ghirardini A, Schinaia N, Chiarotti F. i wsp. Epidemiology of hemophilia and of HIV infection in Italy. *GICC. Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite. J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47(11): 1297–1306
- [106] Bauduer F, Degioanni A, Ducout L. i wsp. Distribution of haemophilia in the French Basque country. *Haemophilia*. 2002; 8(6): 735–739
- [107] Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol.* 1998; 59(4): 288–294
- [108] World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Montreal, Quebec: Hemophilia WFO; 2005
- [109] Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM. i wsp. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16(1): 20–32
- [110] Orlova NA, Kovnir SV, Vorobiev II. i wsp. Blood clotting factor VIII: from evolution to therapy. *Acta Naturae.* 2013; 5(2): 19–39
- [111] Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):840-850.
- [112] Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię <http://idn.org.pl/hemofilia/h.htm> (maj 2016)
- [113] Łętowska M. Nowe cząsteczki w leczeniu hemofilii i innych pokrewnych skaz krwotocznych w świetle wybranych doniesień, przedstawionych w czasie 53. Kongresu American Society of Hematology (ASH) Stany Zjednoczone, San Diego, 10–13 grudnia 2011 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2012; 5(1): 34–37
- [114] Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. <http://www.zzpprzysz.pl/>
- [115] Komunikat DGL z 23-02-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do listopada 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6825.html>

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia w ramach Programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [13].	10
Tabela 2. Charakterystyka objawów hemofilii A i B [16].	13
Tabela 3. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) [15], [22].	14
Tabela 4. Liczba pacjentów przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia krwi w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011 [15], [22].	15
Tabela 5. Liczba dzieci (poniżej 18 roku życia) chorych na hemofilię w Polsce w 2010 roku [22], [24].	15
Tabela 6. Liczba dzieci (poniżej 18 roku życia) chorych na hemofilię A w Polsce w 2012 roku [22], [24].	15
Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D66 według NFZ w latach 2010–2012 [22], [25].	16
Tabela 8. Liczba chorych na hemofilię A między październikiem 2013 roku a lipcem 2014 roku [30].	17
Tabela 9. Częstość występowania hemofilii A na 100 tys. urodzeń płci męskiej [105], [106], [107], [109].	17
Tabela 10. Dawki czynnika krzepnięcia VIII krwi w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A [16].	19
Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii A (maj 2016 rok).	21
Tabela 12. Koszt poszczególnych preparatów oktokogu alfa [4].	30
Tabela 13. Rzeczywisty koszt dla płatnika publicznego 1 opakowania poszczególnych preparatów oktokogu alfa.	31
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A (maj 2016 rok).	35
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A (maj 2016 rok).	37
Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Elocta® (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) [12].	46
Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Advate® (oktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII) [72].	49

9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Elocta® (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) [12].

Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Elocta® (efmoroktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc) [12].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	efmoroktokog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (Elocta®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	jeszcze nieprzydzielona/ jeszcze nieprzydzielony
Mechanizm działania	<p>Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z 2 cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po aktywacji kaskady krzepnięcia czynnik VIII jest przekształcany w aktywowany czynnik VIII i uwalniany z czynnika von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w jego aktywowaną postać na powierzchniach fosfolipidów. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem funkcjonalnego czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Produkt ELOCTA (efmoroktokog alfa) jest całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania. Produkt ELOCTA składa się z rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z usuniętą domeną B, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu. Efmoroktokog alfa wiąże się z noworodkowym receptorem Fc, skutkiem tego wykorzystując ten sam naturalnie występujący szlak do opóźnienia degradacji lizosomalnej, umożliwia dłuższy okres półtrwania w osoczu niż w przypadku endogennego czynnika VIII.</p>
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.</p> <p><u>Pacjenci wcześniej nieleczeni</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ELOCTA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika VIII Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana efmoroktokog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (Elocta®)
	<p>jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności rekombinowanego czynnika VIII Fc odpowiada ilości czynnika VIII zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.</p> <p><u>Leczenie na żądanie</u></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika VIII Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl) Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie.</p> <p><u>Profilaktyka</u></p> <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka 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 mc. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściej lub w większych dawkach.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika VIII (jednoetapowym testem krzepnięcia lub metodą chromogenną) w celu określenia dawki do podania pacjentowi, oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą i nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika VIII w osoczu).</p> <p>W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonuje się test, i(lub) odczynnik stosowany w teście.</p>
Sposób podawania	<p>Podanie dożylnie. Produkt ELOCTA należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII i(lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego podczas stosowania produktu ELOCTA. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana efmoroktokog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (Elocta®)
	<p style="text-align: center;"><u>Inhibitory</u></p> <p>Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu czynnika VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko tworzenia inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą pojawiać się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji. U pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których uprzednio pojawiał się inhibitor, obserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (o niskim mianie) po zmianie leczenia jednym produktem czynnika VIII na inny. W związku z tym po każdej zmianie produktu zaleca się ściśle monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem występowania inhibitora. Zasadniczo, wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie zostały osiągnięte lub nie udaje się opanować krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki, należy wykonać badania na obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią oraz inhibitorami czynnika VIII.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</u></p> <p>U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Powikłania związane z cewnikiem żylnym</u></p> <p>Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zapis numeru serii</u></p> <p>Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ELOCTA zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera 0,6 mmol (lub 14 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
Działania niepożądane	<p>Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk twarzy, wysypkę, pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem, pieczenie i klucie 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.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">Biogen Idec Ltd Innovation House</p>

Elocta® (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	efmoroktokog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (Elocta®)
	70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1046/001 EU/1/15/1046/002 EU/1/15/1046/003 EU/1/15/1046/004 EU/1/15/1046/005 EU/1/15/1046/006 EU/1/15/1046/007
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19.11.2015
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	-
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Advate® (oktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII) [72].

Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Advate® (oktokog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII) [72].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII/ B02BD02.
Mechanizm działania	Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występująca w ludzkim osoczu. 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

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
	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. Hemofilia A jest związana z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w j.m. (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.</p> <p><u>Leczenie doraźne</u></p> <p>Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór: Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5.</p> <p>Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru. Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach in vivo oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.</p> <p><u>Profilaktyka</u></p> <p>W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 j.m. na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.</p>
Monitorowanie leczenia	Wszyscy pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
Sposób podawania	Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Inhibitory</u></p> <p>Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.</p> <p style="text-align: center;"><u>Powikłania leczenia związane z cewnikiem</u></p> <p>Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uwagi dotyczące substancji pomocniczych</u></p> <p>Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
	<p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p style="text-align: center;">Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.</p>
Działania niepożądane	<p>Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jedнокrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (Adverse Drug Reactions, ADRs). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka. Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem). Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości. Pacjenci z hemofilią A mogą wytworzyć neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciw czynnikowi VIII. Objawem wskazującym, że doszło do wytworzenia takich inhibitorów będzie niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">EU/1/03/271/001 EU/1/03/271/011</p>
Procedura rejestracyjna	<p style="text-align: center;">Centralna</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2014 r.</p>
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	<p style="text-align: center;">-</p>