



IGNORANTIA NOCET

ReFacto AF[®] (moroktokog alfa)
w profilaktyce krwawień
u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia
chorych na hemofilię A

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 5 czerwca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Opis metodyki przeglądu systematycznego; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis badań włączonych; ⊗ Opracowywanie wyników; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Przeszukiwanie baz dodatkowych; ⊗ Opis ograniczeń; ⊗ Opis podsumowań i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	23
3.3.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.3.3. Badania włączone	26
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	28
3.4.1. Strategia wyszukiwania	28
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.4.3. Badania włączone	33
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	38
3.5.1. Strategia wyszukiwania	38
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	39
3.5.3. Badania włączone	41
3.6. Ocena jakości badań.....	44

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przegląd systematyczny	45
3.8. Włączone badania pierwotne	47
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	47
3.8.2. Punkty końcowe	64
3.8.3. Ocena jakości badań (zalecenia GRADE oraz EMA)	72
3.8.4. Ekstrakcja danych	74
3.8.5. Ocena jakości informacji	74
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	79
3.10. Ocena biorównoważności	83
3.10.1. Ocena biorównoważności moroktokogu alfa względem produktu leczniczego Advate [®]	84
3.10.2. Ocena biorównoważności moroktokogu alfa względem produktu leczniczego (Hemofil M [®])	87
3.10.3. Ocena biorównoważności leku NovoEight [®] względem produktu leczniczego Advate [®]	90
3.11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: moduł 1 – chorzy do 18. roku życia (populacja pediatryczna)	92
3.11.1. Populacja PUP (chorzy uprzednio nieleczeni)	93
3.11.2. Populacja PTP (chorzy uprzednio leczeni) – zestawienie badań jednoramiennych	106
3.12. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: moduł 2 – chorzy w wieku 18-26 lat – populacja PTP	113
3.12.1. Ocena skuteczności – badania jednoramienne	114
3.12.2. Ocena bezpieczeństwa moroktokogu alfa – badania jednoramienne	121

3.13. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa	132
3.13.1. Podsumowanie oceny skuteczności	132
3.13.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	133
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	134
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	135
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	136
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	136
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA	142
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	142
4. Ograniczenia.....	145
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	150
6. Dyskusja	155
7. Załączniki.....	161
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	161
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	165
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	167
7.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	168
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	171
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	173
7.6.1. II etap przeglądu systematycznego	173
7.6.2. III etap przeglądu systematycznego	206

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	210
7.7.1. I etap.....	210
7.7.2. II etap.....	210
7.7.3. III etap.....	212
7.8. Skale oceny jakości badań.....	220
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	228
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	230
8. Spis tabel	232
9. Spis rysunków	237
10. Bibliografia.....	238

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABR	ang. <i>annual bleeding rate/annualised bleeding rate</i> – roczny wskaźnik krwawień
ADRReports	ang. <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASH	ang. <i>American Society of Haematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
AUC _{48h}	ang., <i>area under the plasma concentration, time curve from time 0 to time 48 h</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do 48 h
AUC _∞	ang. <i>area under the curve, from time 0 to infinity</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności
AUC _t	ang. <i>area under the plasma concentration, time curve from time zero to the last measurable activity</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego
b/d	brak danych
BDDrFVIII	ang. <i>B-domain deleted recombinant factor VIII</i> – pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
BSH	ang. <i>British Society for Haematology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne
BU	ang. <i>Bethesda unit</i> – jednostka Bethesda
CD4	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C _{max}	ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądowi Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CVAD	ang. <i>central venous access device</i> – urządzenie zapewniające dostęp do żyły centralnej
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> – Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych
ED	ang. <i>exposure days</i> – dni ekspozycji na lek
EHA	ang. <i>European Haematology Association</i> – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EUHASS	ang. <i>European Haemophilia Safety Surveillance System</i> – europejski system nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLFVIII	ang. <i>full-length factor VIII</i> – pełnołańcuchowy czynnik VIII
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAART	ang. <i>highly active antiretroviral therapy</i> – wysokoaktywna terapia antyretrowirusowa
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Ig	immunoglobulina
IPSG	ang. <i>International Prophylaxis Study Group</i> – międzynarodowa grupa badawcza ds. profilaktyki
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy
ITI	ang. <i>immune tolerance induction</i> – indukcja immunotolerancji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LETE	ang. <i>less-than-expected therapeutic effect</i> – efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – składowo oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans

Skrót	Rozwinięcie
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASS	ang. <i>post-authorization safety surveillance</i> – badanie przeprowadzone po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
pdFVIII	ang. <i>plasma-derived FVIII</i> – osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMSS	ang. <i>post marketing surveillance study</i> – badanie porejestracyjne
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSCH	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTP	ang. <i>previously treated patients</i> – uprzednio leczeni chorzy
PUP	ang. <i>previously untreated patients</i> – uprzednio nieleczeni chorzy
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rFVIII	ang. <i>recombinant FVIII</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
S/D	ang. <i>solvent/detergent</i> – rozpuszczalnik/detergent
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
T _{max}	ang. <i>the time to reach maximum concentration</i> – czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UKHCDO	ang. <i>The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation</i> – organizacja zrzeszająca lekarzy zajmujących się leczeniem chorych na hemofilię, zajmująca się poprawą opieki nad tymi chorymi, rozwojem badań naukowych w zakresie zaburzeń krzepnięcia, ich epidemiologii, powikłań i ułatwianiem planowania opieki zdrowotnej osób chorych
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku ReFacto AF[®] (BDDrFVIII¹, moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych jako komparatory dla analizowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowane ze środków publicznych należy przyjąć:

- ⊗ **w populacji nowozdiagnozowanych chorych wcześniej nieleczonych (PUP, ang. *previously untreated patients*) – rekombinowane czynniki VIII (rFVIII, ang. *recombinant FVIII*):**
 - ⊗ produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa);
 - ⊗ produkt leczniczy NovoEight[®] (turoktokog alfa);
- ⊗ **w populacji chorych uprzednio leczonych (PTP, ang. *previously treated patients*) – osoczo pochodny czynniki VIII (pdFVIII, ang. *plasma-derived FVIII*):**
 - ⊗ produkt leczniczy Immunate[®].

Dodatkowo z uwagi na aktualną sytuację refundacyjną i praktykę kliniczną w Polsce, przyjęto podział populacji chorych na dwie grupy wiekowe:

- ⊗ chorzy w wieku 0-18 lat (populacja pediatryczna);
- ⊗ chorzy w wieku 18-26 lat.

¹ ang. *B-domain Deleted Recombinant Factor VIII*

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Athale 2014, Franchini 2013, Iorio 2011* oraz *Gruppo 2003*). Uznano jednak, że na podstawie włączonych przeglądów nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności lub bezpieczeństwa interwencji badanej względem wybranych komparatorów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych (II i III etap przeglądu), do analizy klinicznej włączono:

Badania oceniające biorównoważność (parametry farmakokinetyczne):

- ⊗ 3 badania dla moroktokogu względem:
 - ⊗ rFVIII – lek Advate[®], badanie *Recht 2009 – 310* oraz *Di Paola 2007*;
 - ⊗ pdFVIII – lek Hemofil M[®], badanie *Kessler 2005*;
- ⊗ badanie oceniające biorównoważność komparatorów rFVIII względem siebie (turoktokog alfa / NovoEight[®] vs oktokog alfa / Advate[®]) – sekwencyjne badanie *Martinowitz 2011*.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 badania eksperymentalne oceniające BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) u wcześniej leczonych chorych na ciężką lub umiarkowanie ciężką postać hemofilii A:

- ⊗ badanie *Recht 2009 – 310*;
- ⊗ jednoramienne badanie *Recht 2009 – 306*.

Do oceny skuteczności i lub bezpieczeństwa włączono również 2 badania eksperymentalne, jednoramienne oceniające BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji PTP:

- ⊗ jednoramienne badanie *Courter 2001b*;
- ⊗ porejestracyjne badanie *Smith 2005*.

Natomiast do oceny efektywności i bezpieczeństwa praktycznego stosowania BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji PTP (dzieci i dorośli) włączono 3 badania obserwacyjne:

- ⊕ porejestracyjne badanie *Petrini 2009*, przeprowadzone u chorych na ciężką lub umiarkowaną postać hemofilii A;
- ⊕ kohortowe badanie *Rea 2009*, przeprowadzone dla BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilię A;
- ⊕ porejestracyjne, prospektywne badanie *Pollmann 2007*.

Wnioskowanie na temat skuteczności oparto przede wszystkim na ocenie parametrów farmakokinetycznych (biorównoważności) badanej interwencji względem komparatorów. Porównanie bezpośrednie było możliwe do wykonania jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa BDDrFVIII względem rFVIII (Advate[®]). W celu uzupełnienia analizy, zestawiono wszystkie dostępne dane kliniczne z badań jednoramiennych, zarówno dla interwencji badanej, jak i dla komparatorów. Jednakże nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa jednego z komparatorów w populacji PUP – preparatu NovoEight[®], a wyniki dla pozostałych komparatorów uznano za ograniczone (m.in. brak punktów końcowych w ocenie występowania epizodów krwawień dla preparatu Advate[®], krótki okres obserwacji w badaniu dla preparatu Immunate[®]). Należy podkreślić, że hemofilia A jest chorobą rzadką, dlatego też w analizowanej populacji dowody naukowe są ograniczone.

Nie odnaleziono odrębnych danych dla chorych w przedziale wiekowym obejmujących wyłącznie osoby w wieku 18-26 lat (moduł 2). Tak wąski przedział wiekowy został uwzględniony w analizie wyłącznie w związku z obecną sytuacją refundacyjną w Polsce (szczegółowo opisaną w APD) i nie stanowi standardowej grupy chorych ocenianych w badaniach klinicznych. Dlatego też uwzględniając fakt, iż chorzy ci stanowią subpopulację osób dorosłych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych, uznano, iż dla osób w wieku 18-26 lat można przyjąć skuteczność leczenia moroktokogiem alfa udowodnioną w ramach analizy szerszej grupy. W związku z powyższym wnioskowanie przeprowadzono jako wypadkową wniosków pochodzących z badań dla populacji pediatrycznej oraz dorosłych chorych (bez względu na ich wiek).

Do analizy włączono również raport wydany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) w 2009 roku dla moroktokogu alfa. Raport ten posłużył do uzupełnienia danych z badań *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, a także do oceny stosunku korzyści do ryzyka badanej interwencji.

Odnaleziono ponadto dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 4 dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC 2015, PRAC 2015a, PRAC 2015b oraz PRAC 2016)*);
- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]*;
- ⊕ 1 wpis w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*)²;
- ⊕ 1 publikację FDA (ang. *Food and Drug Administration –Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków*).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Ocena biorównoważności (profil parametrów farmakokinetycznych)

Na podstawie wyników badań porównujących bezpośrednio interwencję badaną z komparatorem, tj. badania *Recht 2009 – 310* oraz badania *Di Paola 2007*, wykazano biorównoważność moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]). Przeprowadzono również ocenę obu wybranych komparatorów rFVIII względem siebie: turoktokogu alfa (NovoEight[®]) i oktokogu alfa (Advate[®]). Na podstawie wyników badania *Martinowitz 2011* wykazano, iż preparaty te są względem siebie biorównoważne. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki można bezpośrednio lub pośrednio wnioskować o biorównoważności interwencji badanej względem obu rekombinowanych czynników krzepnięcia wybranych jako komparatory. Biorównoważność wykazano również porównując BDDrFVIII względem pdFVIII. Wnioski oparto na wynikach jedyne odnalezionego badania umożliwiającego takie porównanie, w którym interwencją kontrolną dla leku ReFacto[®] był lek Hemofil M[®].

² W bazie ADRReports raportowano zdarzenia, klasyfikując je według nazwy substancji czynnej lub nazwy handlowej leków, z uwagi na to, iż moroktokog alfa nie występuje tylko i wyłącznie pod jedną nazwą handlową, w ramach analizy rozpatrywano wyłącznie zdarzenia dla substancji czynnej

Chorzy PUP – dzieci

Na podstawie badania *Courter 2001a* wykazano, że wśród chorych z populacji PUP, poddanych terapii profilaktycznej moroktokogiem alfa (ReFacto[®]) średni **roczny wskaźnik epizodów krwawień** (ABR, ang. *annual bleeding rate/annualised bleeding rate*) wynosił 4, przy czym występowania epizodów krwawień nie zaobserwowano u wszystkich chorych, a jedynie u 85,2%, w czasie 315 dni ekspozycji na lek. Nie odnaleziono wyników dotyczących skuteczności leczenia w ocenie częstości występowania krwawień u chorych PUP dla komparatorów.

Chorzy PTP – dzieci i dorośli do ukończenia 26. roku życia

Wyniki dla populacji PTP, pochodzące z zestawienia wyników dla interwencji badanej i leku Immunate[®] mogły posłużyć jedynie do przeprowadzenia ograniczonego wnioskowania. **ABR** ogółem u chorych leczonych moroktokogiem alfa wahał się w zależności od badania, od 1,4-1,9 do 10. Natomiast na podstawie wyników dla komparatora można była wskazać jedynie, że u jednego z chorych z populacji pediatrycznej raportowano 10 krwawień w czasie miesięcznego okresu obserwacji oraz nie raportowano żadnego krwawienia zagrażającego życiu lub sprawności kończyn, a mediana dla miesięcznego wskaźnika epizodów krwawień wyniosła 0 w populacji ogólnej.

Analiza przeprowadzona w populacji dorosłych chorych, dotycząca **częstości występowania epizodów krwawień** wykazała, że u chorych poddanych terapii BDDrFVIII epizody krwawień ogółem obserwowane są z częstością wynoszącą od około 54% do 88%, podczas gdy u chorych poddanych terapii produktem pdFVIII odnotowano występowanie krwawień u około 45% chorych. Należy jednakże zauważyć, iż najczęstszą przyczyną wystąpienia krwawienia u chorych leczonych produktem ReFacto[®]/ReFacto AF[®] był uraz (częstość powyżej 50%), natomiast u chorych w grupie Immunate[®] krwawienia najczęściej występowały spontanicznie (około 45%). jako najczęstszą przyczynę wystąpienia krwawienia u chorych stwierdzano przebyty uraz (częstość 58%). Analiza dotycząca lokalizacji krwawień u chorych przyjmujących moroktokog alfa wykazała, że najczęściej występującymi są krwawienia dostawowe, które odnotowywano z częstością 44-63%. **Ogólna ocena skuteczności interwencji badanej w ocenie badacza** w grupie dorosłych chorych wykazała, że była ona doskonała lub odpowiednia, kolejno u około 44% chorych a i 41%

chorych. **Wskaźnik LETE³** w grupie dorosłych chorych był niewielki i wynosił 0,4% (25 na 6 437 krwawień).

Przeprowadzono również ocenę **absencji w szkole / w pracy** związanej z wystąpieniem epizodu krwawienia. U około 50% chorych przyjmujących produkt ReFacto[®] nie odnotowano żadnej nieobecności w szkole / w pracy, a w przypadku pozostałych 50% chorych nieobecność w szkole / w pracy trwała od 1 do 4 dni.

BEZPIECZEŃSTWO

Chorzy PUP – dzieci

Ocenę profilu bezpieczeństwa w populacji PUP, oparto o porównanie bezpośrednie **częstości występowania inhibitora**, którego wynik świadczy o porównywalności moroktokogu alfa (ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®]) względem leku Advate[®]. Jedyne istotne statystycznie różnice zaobserwowano w zakresie ryzyka występowania inhibitora dla grupy ReFacto AF[®] względem komparatora (podane w publikacji p-wartość=0,03 i po uwzględnieniu czynników prognostycznych p-wartość=0,82). Istotnie rzadziej w grupie badanej BDDrFVIII (ReFacto[®]) raportowano natomiast występowanie inhibitora o niskim mianie (<5 BU). Należy jednak zauważyć, że ze względu na ograniczone dane dotyczące określenia minimalnego czasu ekspozycji na lek w kryteriach włączenia do badania, nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas ten w populacji ogółem był wystarczający (zgodnie z wytycznymi odnoszącymi się do przeprowadzania badań klinicznych dla czynników krzepnięcia VIII wydanych przez EMA w 2015 roku, czas ten powinien wynosić co najmniej 50 dni ekspozycji na lek).

Chorzy PTP – dzieci i dorośli

Wyniki dla populacji PTP na podstawie zestawienia badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), świadczą o korzystnym profilu bezpieczeństwa w przypadku obu interwencji (moroktokog alfa oraz pFVIII).

W populacji PTP chorych poniżej i powyżej 18. roku życia, w przypadku obu porównywanych preparatów (BDDrFVIII oraz Immunate[®]) nie raportowano **zgonów** oraz **ciężkich działań niepożądanych**. **Działania niepożądane** w populacji dorosłych chorych odnotowywano

³LETE – efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany, ang. *less-than-expected therapeutic effect*

sporadycznie w pojedynczych przypadkach u chorych otrzymujących BDDrFVIII i najczęściej raportowanymi działaniami były: wystąpienie bólu stawów (3,8%) oraz pojawienie się inhibitora (2,7%).

Na podstawie dostępnych danych z badań, zaobserwowano przypadki chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane**.

Analizując wyniki dla chorych w populacji pediatrycznej **zdarzenia niepożądane** ogółem raportowano u 5,6% chorych z populacji <17. r.ż. w badaniu *Recht 2009 – 310*. W badaniu dla komparatora – leku Immunate[®] (badanie *Nemes 2008*), w grupie chorych <18. r.ż., stwierdzono wystąpienie łącznie 34 zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych otrzymujących BDDrFVIII były zakażenia (34% w grupie 12-16 lat), wymioty i gorączka (28,6% w grupie 6-11 lat), zapalenie gardła (28,6% w grupie 12-16 lat) oraz nudności, katar i zwiększenie częstości kaszlu (21,4% w grupie 6-11 lat). Jako **ciężkie zdarzenie niepożądane** uznano w badaniu *Petrini 2009* hospitalizacje, które odnotowano u 11,1% chorych.

Dla wszystkich chorych analizowanych w ramach modułu 2, w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, **zdarzeniami niepożądanymi** występującymi najczęściej były: zakażenia (18-24%), ból głowy (24,5%), ból stawów (19-24%), przypadkowy uraz (11-44%), zapalenie gardła (13,8%) oraz ból (12,8%). U chorych raportowano również pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 29,3% chorych w badaniu *Petrini 2009*. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** raportowano u dorosłych chorych leczonych profilaktycznie za pomocą moroktokogu alfa z częstością 2,1% w badaniu *Recht 2009 – 310* oraz 9,8% w badaniu *Petrini 2009*.

Na podstawie badania *Petrini 2009* dokonano **ogólnej oceny bezpieczeństwa terapii** z zastosowaniem moroktokogu alfa. Bezpieczeństwo terapii profilaktycznej tym lekiem zostało uznane u 85% dorosłych chorych za doskonałe oraz u pozostałych chorych za dobre.

Obecność inhibitora stwierdzano z częstością około 2-3% u chorych przyjmujących BDDrFVIII. W przypadku produktu Immunate[®] nie stwierdzono wystąpienia inhibitora u żadnego z poddanych terapii profilaktycznej chorych.

UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Zarówno komunikaty PRAC, jak i informacje zawarte w *ChPL ReFacto AF[®]*, zwracają uwagę na ryzyko związane z rozwojem inhibitora. Dodatkowo, w ChPL oraz w dokumencie wydanym przez FDA w 2014 r., wskazano na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W ChPL zawarto również informację o możliwym braku wyników leczenia, dlatego też w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi terapeutycznej należy indywidualnie dobrać dawkowanie i kontrolować stężenie czynnika u każdego chorego. Zdarzenia niepożądane odnotowane w bazie ADRReports najczęściej dotyczyły zdarzeń z kategorii zaburzeń naczyniowych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Ocenę przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2009*. W dokumencie tym wskazano zagrożenia związane ze stosowaniem moroktokogu alfa, tj: powstawanie inhibitora FVIII, uzyskanie efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany oraz wystąpienie reakcji nadwrażliwości alergicznej.

Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych świadczących o skuteczności moroktokogu alfa w zapobieganiu i leczeniu krwawień, EMA oceniła **stosunek korzyści do ryzyka** stosowania leku ReFacto AF[®] w profilaktyce krwawień u chorych **jako korzystny**.

WNIOSKI

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność moroktokogu alfa zarówno względem innych rFVIII, III generacji (lek Advate[®] i NovoEight[®]), jak również względem pdFVIII (lek Immunate[®]). Wnioskowanie na temat skuteczności oparto przede wszystkim na ocenie biorównoważności (parametrów farmakokinetycznych) badanej interwencji względem komparatorów, jak i ocenie biorównoważności komparatorów względem siebie. Ponadto, analizę skuteczności przedstawiono na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych świadczących o skuteczności leczenia oraz bezpośrednio wpływających na jakość życia (m.in. częstość występowania epizodów krwawień). **Profile bezpieczeństwa analizowanych interwencji oparto także o istotne klinicznie punkty końcowe i uznano za porównywalne i korzystne.**

Wnioskowanie na temat skuteczności interwencji na podstawie badań oceniających biorównoważność leków należy przyjąć za zasadne, gdyż wszystkie oceniane leki należą do tej samej grupy o identycznym mechanizmie działania, które z założenia nie powinny różnić się między sobą skutecznością, a jedynie sposobem otrzymywania oraz stopniem oczyszczenia produktu końcowego. Podejście to zostało uznane za właściwe we wcześniej wykonanych raportach dla leków takich jak: Nuwiq[®] oraz NovoEight[®], w przypadku porównywania leków z grupy FVIII, przy braku innych dowodów naukowych świadczących o ich porównywalnej skuteczności. Co więcej, obecnie obowiązujący *Program lekowy* nie precyzuje jaki konkretnie czynnik należy podawać chorym, a jedyne zalecenia odnoszą się do stopnia jego oczyszczenia (rodzaj czynnika).

Należy zwrócić uwagę, na fakt, iż nie odnaleziono odrębnych danych odnoszących się precyzyjnie jedynie do osób w wieku 18-26 lat. Niemniej jednak chorzy ci stanowią subpopulację dorosłych chorych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych. Dlatego uznano, iż dla chorych w wieku 18-26 lat na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatu można przyjąć wnioskowanie można przeprowadzić jako wypadkową wnioskowania dla chorych pediatrycznych oraz chorych dorosłych (bez względu na ich wiek).

Rozszerzenie populacji w obecnie istniejącym Programie lekowym *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* – pacjenci do ukończenia 26. roku życia, ma za zadanie objęcie profilaktyką w jednolity sposób najbardziej aktywną grupę populacyjną w Polsce. **Kontynuacja profilaktyki krwawień w grupie chorych dorosłych do ukończenia 26. roku życia, którzy w dalszym ciągu prowadzą aktywny styl życia, umożliwi im normalny udział w życiu społecznym, w tym kontynuowania nauki oraz pracy zawodowej. Warto zauważyć, że krwawienia dostawowe mogą prowadzić do trwałego uszkodzenia stawów w każdym wieku (ryzyko wystąpienia artropatii związanej z wylewami do stawów nie zanika w wieku dorosłym), a jedynym sposobem ograniczenia tego ryzyka jest stałe leczenie profilaktyczne. Wśród poważnych reperkusji artropatii u chorych wymienia się ograniczenie mobilności, konieczność przeprowadzania zabiegów ortopedycznych, a w konsekwencji wysokie koszty specjalistycznego leczenia oraz rehabilitacji. Wszystkie wymienione powyżej poważne komplikacje prowadzą do wykluczenia chorego z życia codziennego, co jednoznacznie wpływają na obniżenie jakości życia chorych.**

Obecnie w Polsce zdecydowanie mniejszy udział w rynku mają rekombinowane czynniki krzepnięcia (3% w 2013 roku). Natomiast biorąc pod uwagę, iż zalecaną formą postępowania profilaktycznego na całym świecie jest podawanie rekombinowanych czynników krzepnięcia, a także mając wzgląd na etyczne aspekty leczenia, powinno się umożliwić każdemu choremu z populacji docelowej, dostęp do produktów leczniczych najwyższej możliwej jakości, tj. do rekombinowanych FVIII – bez ograniczenia stopnia generacji (wyższy stopień generacji świadczy o odmiennej technologii wytwarzania czynnika, zmniejszającej ryzyko ewentualnego zakażenia chorego – wyeliminowanie białek pochodzenia zwierzęcego/ludzkiego z procesu produkcji). Kontynuowanie profilaktyki krwawień z wykorzystaniem moroktokogu alfa u chorych do ukończenia 26. roku życia zmniejszy ryzyko ewentualnych konsekwencji zdrowotnych zależnych od występujących krwawień, tak aby ujawniały się jak najpóźniej, a także, z uwagi iż lek ReFacto AF[®] jest zaliczany do grupy rFVIII, III generacji – zminimalizuje ryzyko związane z ewentualnymi zakażeniami.

Co więcej, ważne jest, iż moroktokog alfa stanowi lek szeroko stosowany od wielu lat w praktyce klinicznej na całym świecie. Natomiast dostępne dowody naukowe, przy uwzględnieniu częstości występowania hemofilii A, która jest chorobą rzadką, należy uznać za liczne i wskazujące na skuteczność leku w profilaktyce krwawień u chorych.

Na podstawie wyżej opisanych wyników należy uznać, iż zasadnym jest stosowanie i finansowanie leku ReFacto AF[®] w praktyce klinicznej, w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych (do ukończenia 26. r.ż) chorych na hemofilię A.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [1] celem analizy klinicznej dla leku ReFacto AF[®] (BDDrFVIII⁴, moroktokog alfa) stosowanego w leczeniu profilaktycznym dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Refacto AF[®] (moroktokog alfa) z:

- ⊗ osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia VIII (pdFVIII, ang. *plasma-derived FVIII*) – preparat Immunate[®], w populacji uprzednio leczonych chorych (PTP, ang. *previously treated patients*);
- ⊗ rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (rFIII, ang. *recombinant FVIII*) – preparaty Advate[®] i NovoEight[®], w populacji chorych uprzednio nieleczonych chorych (PUP, ang. *previously untreated patients*).

Wybór powyższych komparatorów został szczegółowo omówiony w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego (APD)* [19].

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

⁴ang. *B-domain deleted recombinant factor VIII* – pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII

- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [19], stanowiącym swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed);
- ⊗ Embase (przez Ovid);
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB. Dane pochodzące z tych źródeł stanowiły uzupełnienie analizy bezpieczeństwa. W ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa poszukiwano informacji dotyczących zastosowania badanej interwencji.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2, 3.4.2, 3.5.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hemofilia A) oraz interwencji badanej (moroktokog alfa, ReFacto[®]). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁶).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁷ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie

⁶ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań [25]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

⁷przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

⁸

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library⁹) odnaleziono 315 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (*Athale 2014* [33], *Franchini 2013* [39], *Iorio 2011* [42] oraz *Gruppo 2003* [41]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

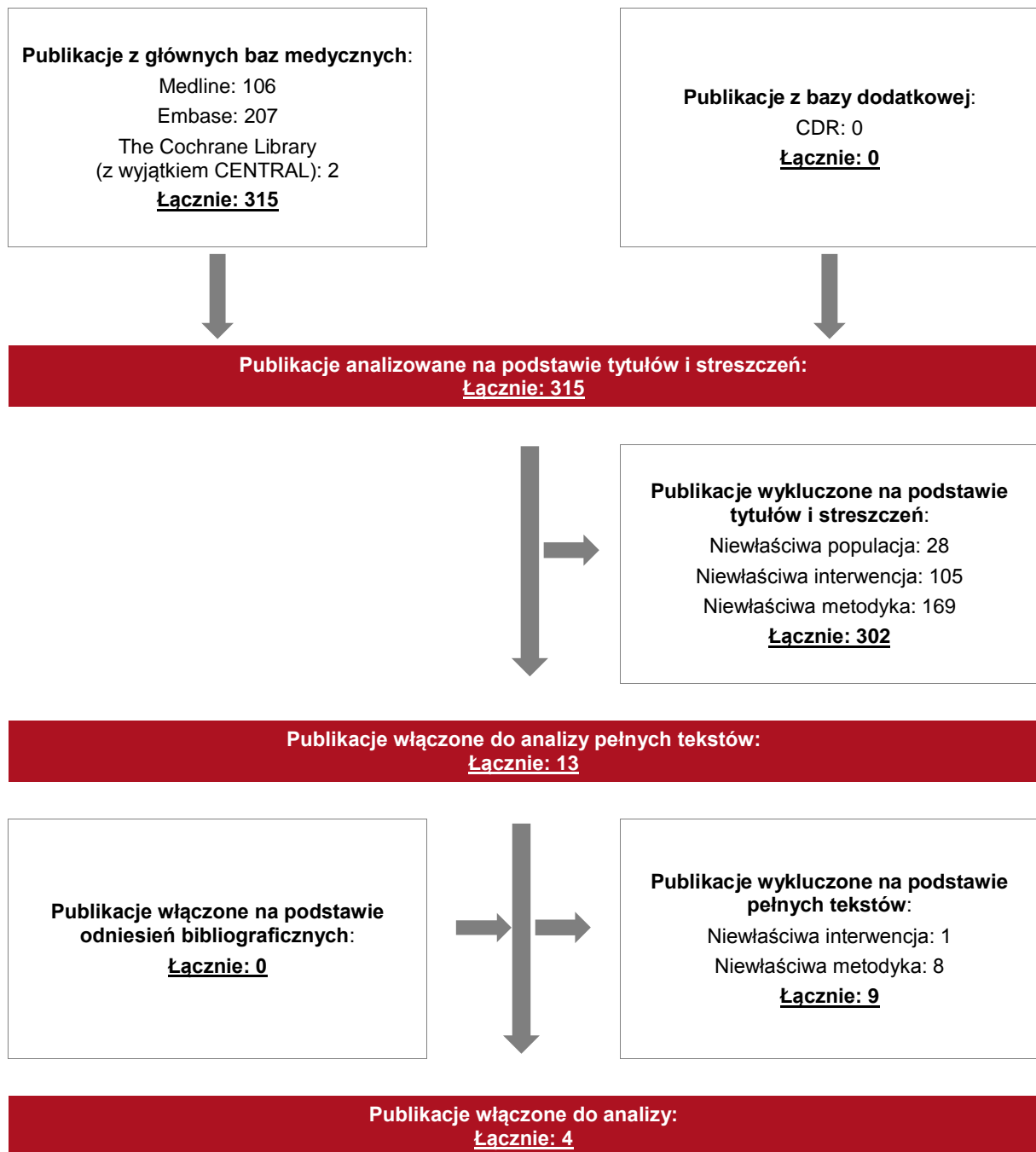
Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wraz z pełną oceną krytyczną zostały przedstawione w rozdziale 7.4. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych. Ponieważ wyszukiwanie danych klinicznych dla najnowszego z odnalezionych przeglądów zostało przeprowadzone w 2013 roku, uznano iż odnalezione przeglądy nie mogą stanowić aktualnego źródła danych. Ponadto, na podstawie włączonych przeglądów nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności lub bezpieczeństwa interwencji badanej względem wybranych komparatorów.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁰ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.1.

⁹uwzględniono publikacje z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL)

¹⁰ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

W II etapie przeglądu zmierzano do odnalezienia wszystkich badań pierwotnych względem komparatorów – rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII): lek Advate[®], lek NovoEight[®] oraz osoczopochodnego czynnika krzepnięcia FVIII (pdFVIII): lek Immunate[®].

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1. Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach ADRReports, EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i nazwy handlowe interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla moroktokogu alfa w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do leczenia profilaktycznego.

Dodatkowo na stronach EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano publikacji zawierających dodatkowe dane do badań włączonych do analizy.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (w przypadku gdyby nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich), a także wszystkich dostępnych badań klinicznych dla interwencji badanej. Dodatkowo zakładano włączenie do analizy również badań oceniających biorównoważność moroktokogu alfa względem komparatorów, których (w przypadku leków o tym samym mechanizmie działania) wyniki mogą zostać przełożone na wnioskowanie o zbliżonej skuteczności obu leków. Należy zauważyć, że na podstawie odnalezionych na stronie AOTMiT raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) oraz analiz

weryfikacyjnych dla innych obecnie refundowanych czynników krzepnięcia VIII w zbliżonej populacji docelowej, tj. Nuwiq[®], NovoEight[®] czy Elocta[®], oparcie wnioskowania o wyniki badań odnoszących się do oceny biorównoważności zostało uznane przez analityków Agencji za właściwe w przypadku porównywania leków z tej grupy, zwłaszcza przy braku innych dowodów naukowych bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji [2].

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań













Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

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

11 [REDACTED]

		
	 	 
		
	 ^{13).}	

12 
13 

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

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

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

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 327 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 28 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 373 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji. Wyniki z włączonych do analizy badań zostaną przedstawione w podziale na moduły związane z wiekiem chorych:

- ⊗ **chorzy w wieku 0-18 lat (populacja pediatryczna) – moduł 1;**
- ⊗ **chorzy w wieku 18-26 lat – moduł 2.**

Porównanie z preparatami Advate[®] i NovoEight[®]

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oraz umożliwiających wykonanie porównania pośredniego skuteczności moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów (lek Advate[®] oraz NovoEight[®]).

Do analizy włączono jednakże następujące badania eksperymentalne porównujące moroktokog alfa względem oktokogu alfa pod względem biorównoważności:

- ⊗ badanie *Recht 2009 – 310* [49], porównujące BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) vs rFVIII (Advate[®])¹⁴ u wcześniej leczonych chorych ≥ 12 . r.ż. na ciężką hemofilię A;
- ⊗ badanie *Di Paola 2007* [38], porównujące BDDrFVIII (ReFacto[®]) vs rFVIII (Advate[®]) u wcześniej leczonych dorosłych chorych na ciężką hemofilię A.

Populacja w ww. badaniach nie odpowiadała w pełni populacji docelowej (chorzy PTP), jednakże uznano że są to najlepsze dostępne dane dla porównywanych interwencji.

Nie odnaleziono natomiast żadnego badania umożliwiającego porównanie biorównoważności ocenianej interwencji względem turoktokogu alfa (preparat NovoEight[®]).

Do oceny bezpieczeństwa praktycznego włączono 2 retrospektywne badania *Collins 2014* [34] oraz *RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a* [40]) w których porównywano obecność inhibitora u chorych dzieci otrzymujących różne rekombinowane czynniki krzepnięcia, w tym: BDDrFVIII (ReFacto AF[®]), BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz rFVIII (Advate[®]).

Ponadto, w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych, do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne:

¹⁴ Badanie składało się z dwóch etapów i zostało włączone zarówno do oceny biorównoważności BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) względem leku Advate[®] (I etap badania), jak i do oceny skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) w populacji leczonych wcześniej chorych (II etap badania)

- ⊗ badanie *Courter 2001a* [35], oceniające stosowanie leku BDDrFVIII (ReFacto[®]) u uprzednio nieleczonych chorych w populacji pediatrycznej na ciężką hemofilię A.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Porównanie z prepreparatem Immunate[®] – chorzy uprzednio leczeni (PTP)

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oraz umożliwiających wykonanie porównania pośredniego moroktokogu alfa względem komparatora – leku Immunate[®]. Co więcej, jedyne badanie oceniające biorównoważność moroktokogu alfa względem osoczopochodnego czynnika VIII dotyczyło leków ReFacto[®] i Hemofil M[®]. Niemniej jednak z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych dowodów naukowych (co jest związane z charakterem analizowanego wskazania: Hemofilia A jest chorobą rzadką) podjęto decyzje o przedstawieniu wyników tego badania (*Kessler 2005* [43]). Badanie to miało na celu porównanie dwóch form BDDrFVIII¹⁵ względem leku Hemofil M[®] u uprzednio leczonych chorych >13. r.ż. na ciężką hemofilię A.

Ponadto, odnaleziono również 7 badań (6 publikacji) oceniających moroktokog alfa w populacji uprzednio leczonych chorych.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 badania eksperymentalne oceniające BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) u wcześniej leczonych chorych na ciężką lub umiarkowanie ciężką postać hemofilii A, które zostały opublikowane w formie 1 wspólnej publikacji [49]:

- ⊗ badanie *Recht 2009 – 310 – II etap*, stanowiący otwarte, jednoramienne przedłużenie badania, na podstawie którego (I etap badania) możliwe było wykonanie oceny biorównoważności BDDrFVIII względem oktokogu alfa u chorych ≥12. r.ż.;
- ⊗ jednoramienne badanie *Recht 2009 – 306*.

Do oceny skuteczności i lub bezpieczeństwa włączono również 2 badania eksperymentalne, jednoramienne oceniające BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji PTP:

¹⁵ BDDrFVIII (ReFacto[®]) podawany w formie standardowej (rozcieńczenie leku w 4 ml 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu; otrzymanie roztworu o aktywności 125 IU/ml) oraz BDDrFVIII w formie roztworu rozcieńczonego w jałowej wodzie (aktywność otrzymanego roztworu wynosiła 106 IU/ml). Do analizy włączono wyłącznie formę BDDrFVIII rozcieńczoną w roztworze chlorku sodu, zgodnie z ChPL ReFacto AF[®]

- ⊗ jednoramienne badanie *Courter 2001b* [35]
- ⊗ porejestracyjne badanie *Smith 2005* [50].

Natomiast do oceny efektywności i bezpieczeństwa praktycznego stosowania BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji PTP (dzieci i dorośli) włączono 3 badania obserwacyjne:

- ⊗ porejestracyjne badanie *Petrini 2009* [46], przeprowadzone u chorych na ciężką lub umiarkowaną postać hemofilii A, w 9 ośrodkach europejskich;
- ⊗ kohortowe badanie *Rea 2009* [48], porównujące BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem pełnołańcuchowych czynników VIII (FLFVIII, ang. *full-length factor VIII*) w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A – z uwagi na kryteria włączenia, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla BDDrFVIII (ReFacto[®]);
- ⊗ porejestracyjne, prospektywne badanie *Pollmann 2007* [47], przeprowadzone w 38 ośrodkach w Niemczech i Austrii.

Bazy dodatkowe

Odnaleziono także dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 5 dokumentów wydanych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*): 5 lutego 2015 r. (*PRAC 2015* [54]), 27 marca 2015 r. (*PRAC 2015a* [55]), 21 maja 2015 r. (*PRAC 2015b* [56]), 28 stycznia 2016 r. (*PRAC 2016a* [57]) oraz 13 maja 2016 r. (*PRAC 2016b* [53]);
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* [4];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports¹⁶ [51];
- ⊗ 1 publikację FDA [52].

Co więcej, na podstawie odniesień bibliograficznych, do analizy włączono raport wydany przez EMA w 2009 roku [37] dla moroktokogu alfa. Raport ten posłużył do uzupełnienia danych do badań *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* (dodatkowe dane do opisu metodyki badania oraz dodatkowe wyniki), a także do oceny stosunku korzyści do ryzyka badanej interwencji.

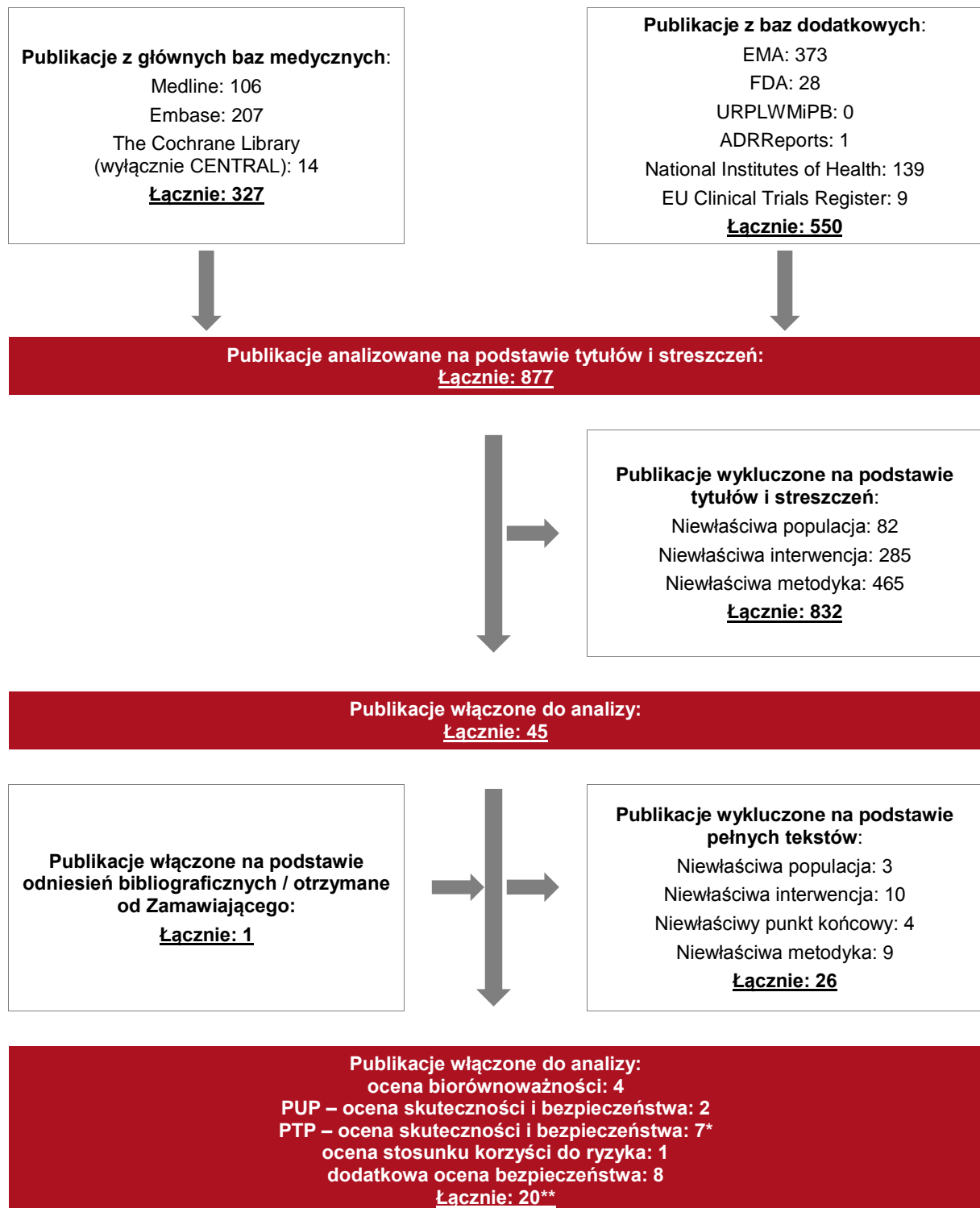
¹⁶ W bazie ADRReports raportowano zdarzenia, klasyfikując je według nazwy substancji czynnej lub nazwy handlowej leków, z uwagi na to, iż moroktokog alfa nie występuje tylko i wyłącznie pod jedną nazwą handlową, w ramach analizy rozpatrywano wyłącznie zdarzenia dla substancji czynnej

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 badania trwające, nierekrutujące chorych, 1 badanie w fazie przed rekrutacją chorych, 2 badania zakończone, nieopublikowane, 1 badanie przerwane oraz 1 badanie o nieznanym statusie. Żadne z odnalezionych badań klinicznych nie jest zaprojektowane w taki sposób, aby dostarczyło danych umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego lub pośredniego moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.2.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*7 badań (6 publikacje)

**raport EMA 2009 został włączony jako uzupełnienie wyników do badania *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* (ocena biorównoważności oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa PTP) oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

W II etapie wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania, które posłużyłoby do wykonania porównania bezpośredniego lub pośredniego interwencji badanej względem wybranych komparatorów w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii (m.in. częstość występowania krwawień). Odnaleziono jedynie badania oceniające biorównoważność moroktokogu alfa względem preparatu Advate[®] oraz pdFVIII, a w populacji uprzednio nieleczonych chorych badanie pozwalające wyłącznie na bezpośrednie porównanie praktycznego profilu bezpieczeństwa moroktokogu alfa względem rFVIII (Advate[®]), w odniesieniu do występowania inhibitora u chorych.

Jak wspomniano wcześniej, ocena biorównoważności czynników krzepnięcia może świadczyć o ich zbliżonej skuteczności. Oparcie wnioskowania o wyniki badań odnoszących się do oceny biorównoważności czynników krzepnięcia VIII zostało uznane przez AOTMiT za właściwe (analiza raportów HTA dla innych czynników krzepnięcia VIII w zbliżonej populacji docelowej, tj. Nuwiq[®] oraz NovoEight[®], Elocta[®]). Jednakże, w celu jak najszerszej oceny skuteczności, a także biorąc pod uwagę fakt, iż nie odnaleziono badań oceniających biorównoważność BDDrFVIII względem turoktokogu alfa, podjęto decyzję o przeprowadzeniu dodatkowego etapu przeglądu, którego celem będzie odnalezienie wszystkich badań dla przyjętych komparatorów, umożliwiających zestawienie wyników z pojedynczych ramion z badań w populacji odpowiadającej populacji docelowej.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hemofilia A), oraz interwencji kontrolnej (oktokog alfa, Advate[®], turoktokog alfa, NovoEight[®], osoczopochodny czynnik VIII, Immunate[®]). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

Na tym etapie przeglądu zastosowano te same deskryptory jak w etapie I (opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1). W celu odnalezienia i zaimplementowania do strategii słów



3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 639 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono łącznie 2 publikacje.

Włączono eksperymentalne badanie *Nemes 2008* [45], oceniające stosowanie pdFVIII (Immunate SD[®]) u uprzednio leczonych chorych w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A. Do analizy włączono wyłącznie dane dotyczące II etapu badania, w którym u wszystkich

chorych oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego leku (I oraz III etap badania dotyczył oceny farmakokinetycznej leku)¹⁷.

Nie odnaleziono żadnych badań (eksperymentalnych lub obserwacyjnych) oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania preparatu NovoEight[®] w populacji PUP. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność stosowania preparatu Advate[®] w populacji PUP oraz badań umożliwiających ocenę efektywności i bezpieczeństwa praktycznego leku Immunate[®] w u chorych PTP.

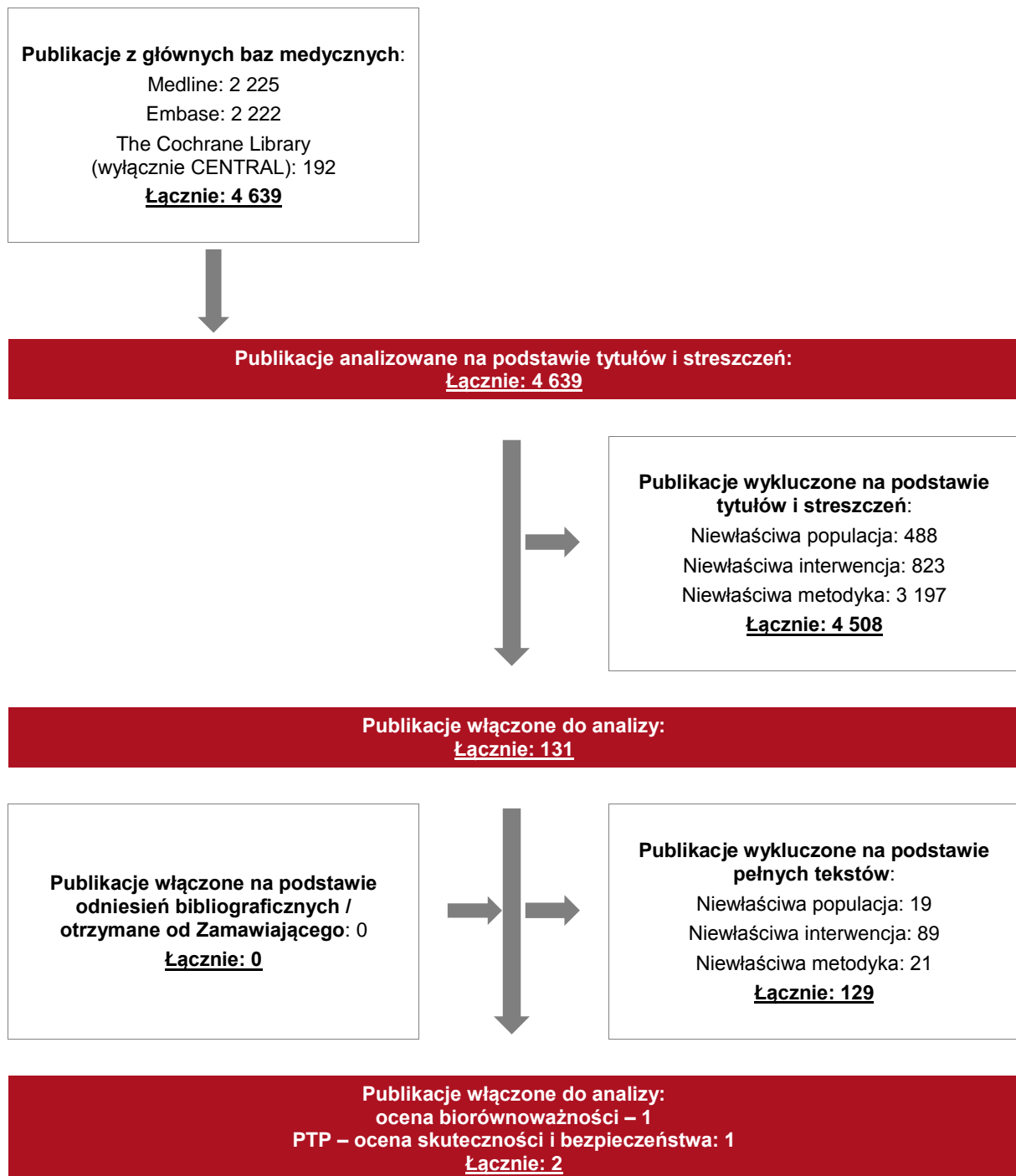
Podczas selekcji publikacji, odnaleziono dodatkowo eksperymentalne badanie *Martinowitz 2011* [44], pozwalające na ocenę biorównoważności turoktokogu alfa (NovoEight[®]) względem innego rekombinowanego czynnika krzepnięcia, tj. preparatu Advate[®], w populacji dorosłych chorych. Ponieważ nie odnaleziono żadnych danych klinicznych umożliwiających ocenę stosowania turoktokogu alfa w populacji PUP, uznano za właściwe włączenie tej publikacji do analizy oraz przedstawienie zawartych w niej wyników. Wyniki te umożliwiają porównanie pod względem biorównoważności, dwóch wybranych komparatorów względem siebie, co posłuży do pośredniego wnioskowania na temat biorównoważności moroktokogu alfa względem turoktokogu alfa.

Wyniki ww. badań zostaną przedstawione w sposób analogiczny jak wyniki z II etapu, tj. w podziale na moduły związane z wiekiem chorych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.3.

¹⁷ W badaniu porównywano preparat Immunate[®] vs Immunate SD[®]. Lek Immunate SD[®] różni się wyłącznie sposobem oczyszczenia – zastosowana metoda rozpuszczalnik/detergent (S/D, ang. *solvent/detergent*), która obecnie przyjęta jest za standard oczyszczania pdFVIII. Dlatego też w pozostałej części raportu, używana jest nazwa Immunate[®] zamiast Immunate SD[®]

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [8]. W załączniku 7.8 (Tabela 56) przedstawiono opis kryteriów. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [26]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 52).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzór skali (Tabela 57).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [30], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [24]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 58 i Tabela 59).

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny opisaną w Cochrane Handbook [14]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 61).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [13] (Tabela 61 w załączniku 7.8).

W przypadku badań *Recht 2009 – 310* (I etap), *Di Paola 2007*, *Martinowitz 2011* oraz *Kessler 2005* dotyczących analizy parametrów farmakokinetycznych, w ramach oceny biorównoważności leków, zarówno skala GRADE, jak i skala Jadad nie mają zastosowania. **Uznano zatem, iż ww. skale nie zostaną wykorzystane do oceny tych badań. Niemniej jednak uznano za odpowiednie przeprowadzenie oceny włączonych do analizy badań na podstawie europejskich wytycznych EMA 2010 [9], dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków.** W załączniku 7.8 przedstawiono podstawowe punkty jakie powinno spełniać badanie oceniające biorównoważność leków (Tabela 62).

Ponieważ badania typu *cross-over Nemes 2008* oraz *Recht 2009 – 310*, oprócz fazy *cross-over* posiadały również jednoramienne przedłużenie badania, włączono je także do oceny skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki dla II etapu badań) i oceniono wg skali odpowiedniej dla ich II etapu, tj. wg skali NICE (badanie jednoramienne). Dokonano również oceny wg zaleceń GRADE.

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przegląd systematyczny

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Athale 2014*, *Franchini 2013*, *Iorio 2011* oraz *Gruppo 2003*.

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (z wyjątkiem przeglądu *Gruppo 2003*, w którym nie przedstawiono strategii wyszukiwania, z powodu czego został oceniony na 4 punkty). Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Franchini 2013*, *Iorio 2011* oraz *Gruppo 2003* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast przegląd *Athale 2014* do IB. Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył m.in. oceny skuteczności zastosowania czynników VIII (różnego pochodzenia) w leczeniu chorych na hemofilię A.

Na podstawie skali AMSTAR dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że 1 z nich (przegląd *Franchini 2013*) charakteryzuje się wysoką jakością, gdyż uzyskał 9 na 11 punktów. Przeglądy *Athale 2014* oraz *Iorio 2011* uzyskały po 8 punktów, co świadczy o ich umiarkowanej jakości, natomiast przegląd *Gruppo 2003* uznano za przegląd o niskiej jakości, gdyż uzyskał jedynie 1 na 11 możliwych do zdobycia punktów (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.5).

Celem dwóch przeglądów (*Iorio 2011* i *Gruppo 2003*) była ocena skuteczności oraz efektywności klinicznej terapii profilaktycznej. Przegląd *Athale 2014* traktował o zastosowaniu różnych metod oraz schematów dawkowania terapii, w tym indukcji tolerancji immunologicznej (ITI, ang. *immune tolerance induction*). Przegląd *Franchini 2013* oceniał, czy rodzaj zastosowanego koncentratu czynnika VIII ma wpływ na pojawienie się inhibitora.

Przeglądy, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy to *Franchini 2013* oraz *Gruppo 2003*. W obu publikacjach znajdowało się badanie *Courter 2001a*, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowania BDDrFVIII (ReFacto[®]) w populacji uprzednio nieleczonych chorych, w tym również jako leczenie profilaktyczne. W ramach przeglądu *Franchini 2013* oceniano również badanie *Pollmann 2007*, a w ramach przeglądu *Gruppo 2003*, badanie *Courter 2001b*, w których populację stanowili chorzy wcześniej leczeni. Do przeglądów *Athale 2014* oraz *Iorio 2011* nie włączono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wnioski płynące z przeglądu *Franchini 2013*, uwzględniającego badania *Courter 2001a* oraz *Pollmann 2007*, pozwalają stwierdzić, że rodzaj zastosowanego produktu zawierającego FVIII nie ma znaczenia dla ryzyka wystąpienia inhibitora wśród uprzednio nieleczonych chorych z ciężką hemofilią A. Natomiast autorzy przeglądu *Gruppo 2003* uznali, że epizody krwawień podczas terapii profilaktycznej mogą wystąpić klinicznie istotnie częściej wśród chorych otrzymujących BDDrFVIII niż u otrzymujących FLFVIII, czego odzwierciedleniem mogą być wyniki dotyczące okresu półtrwania – okres ten jest krótszy dla BDDrFVIII. Należy jednakże zauważyć, że wyniki oraz wnioski przedstawione przez autorów przeglądu *Gruppo 2003* są obarczone znaczącymi ograniczeniami co świadczy o bardzo niskiej wiarygodności otrzymanych wyników. Autorzy przeglądu wykonali metaanalizę danych z badań o różnej metodyce (zarówno badania eksperymentalne jak i obserwacyjne) oraz zróżnicowanych okresach obserwacji. Ograniczenia dotyczyły również braku homogeniczności populacji chorych. Poszczególne badania pierwotne były przeprowadzane zarówno na dorosłych jak i chorych pediatrycznych. W ramach 7 z 13 ocenianych badań uczestniczyła również niewielka grupa (około 12%) chorych z hemofilią B oraz chorobą von Willebranda. Ponadto, łącznie analizowano leczonych oraz nieleczonych uprzednio chorych, którym podawano w ramach badania czynniki o zróżnicowanym dawkowaniu. Co więcej metodyka przeprowadzonej analizy wyników również była obarczona dużym ryzykiem błędu. Autorzy przeglądu poddali analizie wyniki z badań, ujednolicając je na podstawie przyjętych wewnętrznie kryteriów na podstawie danych epidemiologicznych, np. wykonywano przeliczanie wartości podanych jako mediana na wartości średnie, a także szacowano liczby krwawień ogółem z danych dostępnych wyłącznie dla krwawień do stawów. Podobne ograniczenia dotyczyły analizy okresu półtrwania ocenianych leków. Okresy półtrwania z poszczególnych badań zostały zsumowane. W części z badań do oznaczania tego parametru farmakokinetycznego wykorzystano metodę z użyciem substratu chromogenego, a w części metodę jednoetapowego testu krzepnięcia (wyniki uzyskane różnymi metodami

oznaczania różnią się między sobą – w przypadku jednoetapowego testu krzepnięcia typowe jest uzyskiwanie wartości 20-50% niższych, niż w przypadku metody z użyciem substratu chromogenego [37]).

Z uwagi na powyższe ograniczenia, w opinii analityków tak skonstruowana metaanaliza nie powinna zostać wykonana, a w konsekwencji interpretowana w sposób przedstawiony przez autorów przeglądu.

W przeglądzie *Athale 2014* nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania skutecznie wywołanej ITI między różnymi zastosowanymi w badaniu schematami dawkowania FVIII, czego przyczyną może być niedokładność oszacowania wyników w badaniach pierwotnych analizowanych w ramach przeglądu. Z przeglądu *Iorio 2011* wynika, że istnieją silne dowody pozwalające stwierdzić, że w porównaniu z leczeniem na żądanie, terapia profilaktyczna przyczynia się do zachowania sprawności stawów wśród dzieci chorych na hemofilię. Brakuje jednak dowodów naukowych z badań randomizowanych (RCT, ang. *randomised controlled trial*), aby potwierdzić wnioski wyciągnięte na podstawie wyników uzyskanych w badaniach obserwacyjnych, że terapia profilaktyczna zmniejsza liczbę krwawień oraz powikłań krwotocznych wśród chorych, u których obecne są uszkodzenia stawów.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego oraz wnioski autora przedstawiono w załączniku 7.4.

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Ocena biorównoważności moroktokogu alfa względem komparatorów

W ramach oceny biorównoważności interwencji badanej względem rekombinowanych czynników krzepnięcia (lek Advate® oraz NovoEight®), do analizy włączono trzy badania randomizowane. Dwa z nich: badania typu *cross-over* (*Di Paola 2007* oraz *Recht 2009 – 310* (publikacja *Recht 2009*)) dotyczyły porównania moroktokogu alfa względem oktokogu alfa, a badanie *Martinowitz 2011* porównania dwóch komparatorów względem siebie: turoktokogu alfa z oktokogiem alfa. Ponadto, w ramach oceny biorównoważności BDDrFVIII względem pdFVIII w populacji PTP włączono do analizy randomizowane typu *cross-over* badanie *Kessler 2005*, w którym przeprowadzono ocenę biorównoważności interwencji badanej

względem pdFVIII (lek Hemofil M[®]). Pomimo iż, w badaniu tym, czynnikiem osoczopochodnym nie był lek Immunate[®], zostało ono włączone do analizy, ponieważ stanowi najlepsze dostępne dane do oceny biorównoważności moroktokogu alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII, na podstawie której można wnioskować o zbliżonej skuteczności tych leków.

Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia badań, analizie poddano wyłącznie I etap badania *Recht 2009 – 310*. Dane do tego badania dotyczące metodyki oraz wyniki dla populacji pediatrycznej uzupełniono o informacje zawarte w raporcie *EMA 2009*.

Podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazanie równoważności badanych interwencji (*equivalence*). Badania *Di Paola 2007*, *Kessler 2005* oraz *Recht 2009 – 310* (etap I) zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Pierwsze 2 badania były pojedynczo, trzecie natomiast podwójnie zaślepione. Sekwencyjne badanie *Martinowitz 2011* zaklasyfikowano do kategorii IIC, natomiast z uwagi na metodykę badania, niemożliwa była jego ocena w skali Jadad.

W przypadku badania *Di Paola 2007*, okres w którym chorzy brali udział w badaniu wynosił 4 tygodnie (2 tygodnie okresu wstępnego oraz 2 tygodnie fazy *cross-over*). Całkowity okres obserwacji (OBS) w tym badaniu wynosił 12 miesięcy, a w badaniu *Recht 2009 – 310* (I etap) – 28 dni.

W badaniach *Recht 2009 – 310* (I etap) oraz *Di Paola 2007*, ocena składała się z jednorazowego podania pierwszego z leków, a następnie, po co najmniej 3-dniowym okresie wymywania (w przypadku badania *Martinowitz 2011*: 4-dniowym), jednorazowego podania drugiego z preparatów. W badaniu *Kessler 2005*, badanie polegało na jednorazowym podaniu BDDrFVIII-B (ReFacto[®]), następnie, po co najmniej 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki BDDrFVIII-A (druga forma rozcieńczenia), a po kolejnym 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki pdFVIII (Hemofil M[®]) – kolejność była zmienna w zależności od przypisania chorego do grupy. Wszystkie oceniane preparaty podawano w dawce 50 IU/kg (w badaniu *Kessler 2005* – w postaci 7-minutowej infuzji dożylniej¹⁸). Pomimo iż preparat Hemofil M[®] nie jest lekiem obecnie stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce, uznano, że w przypadku braku dowodów naukowych bardziej odpowiadających kryteriom

¹⁸ BDDrFVIII (ReFacto[®]) podawany w formie standardowej (rozcieńczenie leku w 4 ml 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu; otrzymanie roztworu o aktywności 125 IU/ml) oraz BDDrFVIII w formie roztworu rozcieńczonego w jałowej wodzie (aktywność otrzymanego roztworu wynosiła 106 IU/ml). Do analizy włączono wyłącznie formę BDDrFVIII rozcieńczoną w roztworze chlorku sodu, zgodnie z ChPL ReFacto AF[®]

włączenia do analizy, należy przedstawić wyniki tego badania jako najlepsze dostępne dowody.

We wszystkich badaniach dotyczących biorównoważności brali udział chorzy wcześniej leczeni (PTP), z ciężką hemofilią A, bez stwierdzonej obecności inhibitora. Pomimo, iż w badaniach *Di Paola 2007*, *Martinowitz 2011* oraz *Recht 2009 – 310* chorzy odbiegali od populacji docelowej (PUP), badania te zostały włączone do analizy, ponieważ stanowią najlepsze dostępne dane do oceny biorównoważności moroktokogu alfa względem wybranego komparatora (lek Advate[®]) oraz komparatorów względem siebie (lek Advate[®] i NovoEight[®]). Na podstawie tych danych można wnioskować o zbliżonej skuteczności omawianych leków.

We wszystkich badaniach oceniających biorównoważność uczestniczyli dorośli chorzy. Jedynie w przypadku badań: *Recht 2009 – 310* i *Martinowitz 2011*, uczestniczyli również młodsi chorzy (w pierwszym z tych badań chorzy >18 r.ż. stanowili 80,1% chorych ogółem włączonych do badania (etap I i II), natomiast w drugim badaniu średnia wieku wynosiła 24 lata (SD: 7,9), a do badania włączano chorych w przedziale wiekowym 12-55 lat).

Liczebność populacji we wszystkich badaniach oceniających biorównoważność była nieliczna i wynosiła 30 chorych w badaniu *Recht 2009 – 310* (I etap), 23 chorych w badaniu *Martinowitz 2011* oraz po 18 chorych w badaniach *Di Paola 2007* i *Kessler 2005*.

Wszystkie badania były wieloośrodkowe, poza badaniem *Recht 2009 – 310*, gdzie nie podano informacji o liczbie ośrodków, w których przeprowadzono badanie. Badanie *Martinowitz 2011* przeprowadzono w 6 ośrodkach w Niemczech, Izraelu, we Włoszech i w Szwajcarii. W badaniach *Di Paola 2007*, *Recht 2009 – 310* oraz *Kessler 2005* nie podano informacji w jakich państwach zostały one przeprowadzone.

Badanie *Recht 2009 – 310* sponsorowała firma Wyeth, która od 15 października 2009 r. jest spółką zależną od Pfizer Inc. [22], badanie *Martinowitz 2011* sponsorowała firma Novo Nordisk A/S, a badanie *Kessler 2005* finansowane było przez firmy Pharmacia & Upjohn AB oraz Wyeth. Nie odnaleziono informacji na temat sponsorów badania *Di Paola 2007*.

Chorzy uprzednio nieleczeni (PUP) – porównanie z lekiem Advate[®] oraz NovoEight[®]

W celu bezpośredniego porównania moroktokogu alfa względem preparatu Advate[®], do analizy włączono 2 retrospektywne, obserwacyjne badania *Collins 2014* i *RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a*). Analizę uzupełniono również o jedno badanie jednoramienne, eksperymentalne dotyczące stosowania moroktokogu alfa – badanie *Courter 2001a*.

Badania *Collins 2014* oraz *RODIN/PedNet* zaklasyfikowano kolejno do kategorii IIID oraz IIIB i oceniono je w skali NOS, przyznając odpowiednio 4, 2 i 2 oraz 4, 2 i 3 gwiazdki za dobór próby, obecność czynników zakłócających i ocenę efektów zdrowotnych. Badanie *Courter 2001a* zaklasyfikowano do kategorii IID. Jednoramienne badanie *Courter 2001a* oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE (punkt został odjęty w kategorii dotyczącej informacji o włączaniu chorych kolejno do badania).

W badaniu *Collins 2014* liczba dni ekspozycji na lek (ED, ang. *exposure days*) oraz okres obserwacji zostały szczegółowo opisane, w zależności od stosowanego leku i obecności lub braku wykrytego inhibitora. Okres obserwacji trwał od stycznia 2000 r. do momentu zmiany leku, wykrycia obecności inhibitora, wyprowadzenia się za granicę lub do 30 czerwca 2013 r. (maksymalnie 14 lat). W badaniu *Courter 2001a* okres obserwacji trwał od 50 dni ekspozycji na lek do maksymalnie 5 lat, a średni czas przyjmowania leku wynosił 45 tygodni. Okres obserwacji w badaniu *RODIN/PedNet* trwał co najmniej 75 ED lub do momentu wykrycia inhibitora – w rezultacie mediana czasu ekspozycji wyniosła 18,5 dnia u chorych otrzymujących moroktokog alfa i 17 dni u chorych otrzymujących lek Advate[®].

W badaniu *Collins 2014* nie podano schematów dawkowania leków, jednak można wnioskować, że schematy leczenia odpowiadały stosowanym w danym ośrodku, ponieważ informacje pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, które zawierają informacje ze wszystkich ośrodków w Wielkiej Brytanii, w których leczy się tę chorobę. Schemat leczenia profilaktycznego w badaniu *RODIN/PedNet* definiowano jako co najmniej 3 kolejne dni ekspozycji na czynnik VIII w czasie co najmniej 2 tygodni.

W badaniu jednoramiennym *Courter 2001a*, terapię BDDrFVIII (ReFacto[®]) dopasowywano indywidualnie do chorego, m.in. zgodnie z zaleceniami badacza, rutynową praktyką kliniczną i zaleceniami producenta, a także wynikami aktywności czynnika VIII oraz rodzaju krwawienia. Ponadto, dla chorych którzy mieli być poddani planowanej operacji i dodatkowemu leczeniu w okresie pooperacyjnym, istniał specjalny protokół operacyjny stosowany przez cały okres po operacji. Po jego zakończeniu, u chorych wdrażano procedury protokołu standardowego.

We wszystkich badaniach brali udział chorzy z populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, bez stwierdzonej obecności inhibitora (wyjątek stanowiło badanie *Collins 2014*, w którym retrospektywnie analizowano czynniki wpływające na wystąpienie u chorych inhibitora). Dlatego też wyniki z tych badań zostaną zaprezentowane w ramach modułu 1.

W badaniu *Courter 2001a* spośród 101 włączonych do badania chorych, 27 otrzymało leczenie profilaktyczne, pozostali chorzy leczeni byli na żądanie. Lek ReFacto[®] oraz Advate[®] jako leczenie profilaktyczne w badaniu *RODIN/PedNet* otrzymywało odpowiednio 62 z 77 (80,5%) oraz 110 z 157 (70,1%) chorych. W publikacji *Collins 2014* nie podano informacji odnośnie odsetka chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne. Niemniej jednak ze względu na udział w badaniu chorych z Wielkiej Brytanii, których dane pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, przyjęto odsetek podany przez UKHCDO (organizacja zrzeszająca lekarzy zajmujących się leczeniem chorych na hemofilię ang. *The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) zamieszczony w opublikowanym raporcie dla okresu kwiecień 2011 – marzec 2012 [28]. Odsetek ten wynosił 70,78% dla ogólnej populacji i obejmował chorych we wszystkich grupach wiekowych, przy czym z uwagi na obecną praktykę kliniczną, w której leczenie profilaktyczne stosuje się przede wszystkim w grupie chorych dzieci [12], można przypuszczać, że w populacji pediatrycznej przyjęty odsetek będzie wyższy.

W przypadku badania *Collins 2014* liczebność analizowanych grup wynosiła: dla grupy Advate[®] – 172 chorych, dla ReFacto[®] – 52 chorych, a dla ReFacto AF[®] – 44 chorych. W badaniu *RODIN/PedNet* w grupie Advate[®] oceniano – 157 chorych, a w grupie ReFacto[®] – 77 chorych. W jednoramiennym badaniu *Courter 2001a* uczestniczyło 27 chorych spełniających kryteria włączenia.

Wszystkie badania były wielośrodkowe. Badanie *Collins 2014* prowadzone było w 51 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, a badanie *Courter 2001a* było międzynarodowe.

Sponsorami badania *RODIN/PedNet* były firmy Bayer Healthcare oraz Baxter BioScience. Badanie *Collins 2014* było finansowane przez UKHCDO. Nie odnaleziono informacji na temat sponsorów badania *Courter 2001a*.

Chorzy uprzednio leczeni (PTP) – porównanie z lekiem Immunate[®]

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w populacji leczonych wcześniej chorych, włączono 3 badania obserwacyjne *Petrini 2009*, *Rea 2009*, oraz *Pollmann 2007* dla BDDrFVIII (ReFacto AF[®]), oraz 4 badania eksperymentalne *Recht 2009 – 310* (II etap) i *Recht 2009 – 306* dla BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz *Smith 2005* i *Courter 2001b* (ReFacto[®]). I etap badania *Recht 2009 – 310* został włączony w ramach oceny biorównoważności BDDrFVIII względem rFVIII (Advate[®]), natomiast z uwagi na przyjęte kryteria włączenia, możliwe było zaprezentowanie wyników z tego badania również dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa w populacji PTP (wyłącznie II etap badania) – wyniki dla populacji docelowej przedstawiono

w publikacji głównej oraz w raporcie *EMA 2009*. Ogólna charakterystyka badania *Recht 2009 – 310* została przedstawiona w pierwszej części niniejszego rozdziału.

Dla komparatora włączono 1 badanie eksperymentalne *Nemes 2008*. Do analizy włączono wyłącznie dane dotyczące II etapu tego badania, w którym u wszystkich chorych oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leku *Immunate[®]*.

Badanie *Nemes 2008* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Do kategorii IID zaklasyfikowano badania *Recht 2009 – 306*, *Smith 2005*, *Courter 2001a* i *Courter 2001b*. Badania *Petrini 2009*, *Rea 2009* oraz *Pollmann 2007* zaklasyfikowano natomiast do kategorii IVC. Badanie *Recht 2009 – 306*, II etap z badania *Recht 2009 – 310* oraz badanie *Smith 2005* oceniono za pomocą skali NICE na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów (dwa punkty zostały odjęte za: brak informacji o liczbie ośrodków, w którym prowadzone było badanie, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno), natomiast badania *Petrini 2009*, *Pollmann 2007*, *Nemes 2008* oraz *Courter 2001b* na 7 punktów (punkt odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania). Badanie *Rea 2009* oceniono w skali NOS przyznając odpowiednio 4, 2 i 2 gwiazdki za dobór próby, obecność czynników zakłócających i ocenę efektów zdrowotnych.

Okres obserwacji w badaniach *Petrini 2009* i *Pollmann 2007* był zbliżony i stanowił około 24 mies. (737 dni) i 24,7 mies. W badaniu *Rea 2009* i *Courter 2001b* wyniósł około 30 mies., w badaniu *Smith 2005* – 6 mies. lub 50 ED, a w badaniu *Nemes 2008* był najkrótszy – 4,1 mies. W badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* podano całkowity okres obserwacji: odpowiednio 34,4 tyg. (około 7,9 mies.) oraz 22,5 tyg. (około 5,2 mies.).

Czas ekspozycji na lek wynosił 47 dni w badaniu *Nemes 2008*, 76 dni w badaniu *Recht 2009 – 310*, a w badaniu *Recht 2009 – 306*: 58 dni dla wszystkich chorych ogółem (56 dni w grupie chorych w wieku 6-11 lat, 60 dni w grupie chorych w wieku 12-16 lat oraz 59 dni w grupie chorych w wieku 17-65 lat). W badaniu *Pollmann 2007* mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 168,8 dnia.

W badaniu *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* chorym podawano BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) odpowiednio, w postaci 3 lub co najmniej 2 infuzji w tygodniu. Mediana dawki przypadająca na 1 infuzję była równa w pierwszym z tych badań 30,2 IU/kg, a w badaniu *Recht 2009 – 306*: 32,2 IU/kg dla wszystkich chorych ogółem, 45,2 IU/kg w grupie chorych w wieku 6-11 lat, 37,8 IU/kg w grupie chorych w wieku 12-16 lat oraz 29,1 IU/kg w grupie chorych w wieku 17-65 lat. W badaniach *Smith 2005* oraz *Courter 2001b* podano informacje,

iż moroktokog alfa podawano zgodnie m.in. z decyzją badacza, na podstawie indywidualnego zapotrzebowania chorego, a mediana/średnia dawki/a wynosiła odpowiednio 28,0 IU/kg (większość chorych otrzymywała 1,5-3,5 infuzji tygodniowo) oraz 28,3 IU/kg (najczęściej lek podawano chorym w dawce 10-50 IU/kg, 1-3 razy w tyg.). W badaniu *Petrini 2009* chorym podawano BDDrFVIII (ReFacto[®]) w postaci 3 infuzji na tydzień, natomiast w badaniach *Rea 2009* i *Pollmann 2007* nie podano schematu dawkowania leków, jednak można wnioskować, że schemat leczenia odpowiadał stosowanemu w danym ośrodku.

W badaniu *Nemes 2008* ocenianym czynnikiem VIII był lek Immunate[®], który podawano w odstępach 2-dniowych w dawce 20-40 IU/kg.

We wszystkich badaniach brali udział uprzednio leczeni chorzy z ciężką (FVIII<0,01 j.m./ml) lub umiarkowanie ciężką (0,01-0,02 j.m./ml) postacią hemofilii A, bez stwierdzonej obecności inhibitora (wyjątek stanowiło badanie *Petrini 2009* i *Smith 2005*, w którym uczestniczyli również chorzy z umiarkowaną postacią choroby, a także badanie *Pollmann 2007*, w którym chorzy z ciężką, umiarkowanie ciężką postacią choroby stanowili 86,6% wszystkich chorych).

W badaniach uczestniczyli chorzy w zróżnicowanym wieku – zarówno dzieci jak i dorośli. Biorąc pod uwagę przyjęty podział wyników na moduły zależne od wieku, w ramach niniejszej analizy uwzględnione zostaną następujące grupy chorych z ww. badań:

⊕ moduł 1:

- ⊗ badanie *Recht 2009* – 310 – podgrupa chorych pediatrycznych w wieku <17 r.ż. – N¹⁹=18;
- ⊗ badanie *Recht 2009* – 306 – podgrupy chorych pediatrycznych w wieku 6-11 lat – N=14, w wieku 12-16 lat – N=35;
- ⊗ badanie *Petrini 2009* – podgrupa chorych pediatrycznych – N=27;
- ⊗ badanie *Rea 2009* – chorzy ogółem (w wieku <18 r.ż.) – N=15;
- ⊗ badanie *Nemes 2008* – podgrupa chorych pediatrycznych – N=22.

⊕ moduł 2:

- ⊗ badanie *Recht 2009* – 310 – chorzy ogółem (mediana wieku wynosiła 24 lata (zakres: 12; 60) – N=94;
- ⊗ badanie *Recht 2009* – 306 – chorzy ogółem (mediana wieku wynosiła 19 lat (zakres: 7; 70) – N=104 oraz podgrupa dorosłych chorych w wieku 17-65 lat – N=59;

¹⁹ Liczba chorych w grupie

- * badanie *Petrini 2009* – chorzy ogółem – N=41;
- * badanie *Pollmann 2007* – chorzy ogółem – N=81;
- * badanie *Smith 2005* – chorzy ogółem – N=32;
- * badanie *Courter 2001b* – chorzy ogółem – N=77;
- * badanie *Nemes 2008* – chorzy ogółem – N=49.

W powyższych podgrupach wszyscy chorzy otrzymali preparat FVIII w ramach standardowej profilaktyki krwawień. Natomiast, w badaniu *Rea 2009 1* (6,7%) chory w badaniu otrzymywał leczenie na żądanie.

Badanie *Petrini 2009* przeprowadzono w 9 ośrodkach w 4 krajach, badanie *Courter 2001b* w 37 ośrodkach w 10 krajach, a badanie *Pollmann 2007* w 38 ośrodkach w Niemczech i Austrii. Badania *Rea 2009*, *Smith 2005* oraz *Nemes 2008* również były wieloośrodkowe, jednakże w publikacjach nie podano liczby ośrodków. W badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* nie podano informacji czy przeprowadzono je w więcej niż 1 ośrodku.

Badanie *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306* oraz *Pollmann 2007* sponsorowała firma Wyeth. Badanie *Petrini 2009* było finansowane przez międzynarodową grupę badawczą ds. profilaktyki (IPSG, ang. *International Prophylaxis Study Group*). Nie odnaleziono informacji na temat sponsorów badań *Rea 2009*, *Smith 2005*, *Courter 2001b* oraz *Nemes 2008*.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.6).

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
II etap przeglądu							
<i>Collins 2014</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, wieloramienne, wieloośrodkowe; Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IIID	NOS: dobór próby: **** obecność czynników zakłócających: ** ocena efektów zdrowotnych: **	<u>Okres obserwacji:</u> Chorzy z inhibitorem: mediana (IQR ²⁰): rFVIII (Advate [®]): 7,4 (3,4; 13,0) mies.; <u>Czas ekspozycji na lek</u> (chorzy z inhibitorem): mediana (IQR): BDDrFVIII (ReFacto [®]): 28,5 (19,0; 55,8) dni; BDDrFVIII (ReFacto AF [®]): 9,0 (7,0; 16,0) dni; rFVIII (Advate [®]): 17,5 (10,3; 27,8) dni.	<u>Wcześniej</u> <u>nieleczone (PUP)</u> <u>dzieci chore na ciężką hemofilię A</u> , urodzeni między 1 stycznia 2000 r. a 31 grudnia 2011 r. w Wielkiej Brytanii	BDDrFVIII (ReFacto AF [®]): N=44 BDDrFVIII (ReFacto [®]): N=52 rFVIII (Advate [®]): N=172	BDDrFVIII (ReFacto AF [®]); BDDrFVIII (ReFacto [®]).	rFVIII (Advate [®])
						Brak danych dot. schematów dawkowania leków. Informacje do badania pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, zawierającej informacje ze wszystkich ośrodków w Wielkiej Brytanii, w których leczy się hemofilię, przez co można wnioskować, że schemat leczenia odpowiadał stosowanemu w danym ośrodku. Nie podano informacji, jaki odsetek stanowili chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne, niemniej jednak na podstawie danych literaturowych przyjęto, iż stanowili oni co najmniej 70% chorych [12, 28].	
<i>RODIN/</i>	Prospektywne,	NOS:	<u>Okres obserwacji:</u>	<u>Wcześniej</u>	BDDrFVIII	BDDrFVIII (ReFacto [®])	rFVIII (Advate [®])

²⁰ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>PedNet</i> (publikacja Gouw 2013a)	obserwacyjne, kohortowe, wieloramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IIIB	dobór próby: **** obecność czynników zakłócających: ** ocena efektów zdrowotnych: ***	Co najmniej 75 ED lub do wystąpienia inhibitora; <u>Czas ekspozycji na lek</u> (chorzy z inhibitorem): mediana (IQR): BDDrFVIII (ReFacto [®]): 18,5 (8,0; 26,3) dni rFVIII (Advate [®]): 17,0 (9,8; 25,3) dni.	<u>nieleczone (PUP) dzieci</u> chore na ciężką hemofilię A, urodzeni między 1 stycznia 2000 r. a 1 stycznia 2010 r.	(ReFacto [®]): N=77 rFVIII (Advate [®]): N=157 <u>Leczenie profilaktyczne</u> : BDDrFVIII (ReFacto [®]): N=62 (80,5%) rFVIII (Advate [®]): N=110 (70,1%)	Co najmniej 3 kolejne dni ekspozycji na czynnik VIII w czasie co najmniej 2 tygodni. Informacje do badania pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, zawierającej informacje z ośrodków w Europie, Kanadzie oraz Izraelu oraz z internetowej bazy dzienników chorego.	
<i>Recht</i> 2009 – 310 [^]	Eksperymentalne; AOTMiT: IIA Etap I: RCT, podwójnie zaślepione, typu <i>cross-over</i> Podejście do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i>	II etap: Skala NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, w których prowadzone było badanie, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno)	<u>Okres, w którym chorzy brali udział w I etapie</u> badania: 28 dni. Podczas zmiany leczenia, kolejną infuzję leku podawano po minimum 3-dniowym okresie wymywania czynnika VIII.	Mężczyźni ≥12. r.ż. chorzy na ciężką (I etap) lub ciężką i umiarkowanie ciężką (II etap) hemofilię A (<u>mediana wieku</u> : 24 lat (12; 60)); ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII ≥150 dni (PTP);	I etap: N=30	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	rFVIII (Advate [®])
						Obydwa leki podawano w dawce 50 IU/kg (wg podanych przez producenta danych dotyczących aktywności czynnika VIII), w oparciu o ustaloną prospektywnie, w sposób randomizowany przypisaną sekwencję leczenia. Oceniano 4 partie każdego leku. Chory otrzymywał pojedynczą dawkę BDDrFVIII (ReFacto AF [®]), a następnie pojedynczą dawkę rFVIII (Advate [®]) (lub odwrotnie). Obydwa infuzje leków, podawano w 28-dniowym przedziale czasowym, po minimum 3-dniowym okresie wymywania leku, poprzedzającym podanie kolejnego czynnika VIII.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Etap II: otwarte, jednoramienne 6-miesięczne przedłużenie badania		<p><u>Okres obserwacji</u>, mediana (zakres): 34,4 (21,3; 43) tyg. – około 7,9 mies.</p> <p><u>Czas ekspozycji na lek</u>, mediana (zakres): 76 (1; 92) dni.</p>	nieobecny inhibitor FVIII.	<p>II etap:</p> <p><u>Ogółem</u>: N=94</p> <p><u>Dzieci <17 lat</u>: N=18</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) stosowany rutynowo w ramach profilaktyki krwawień do 6 miesięcy lub do 50 ED, według schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszyscy chorzy: 30±5 IU/kg, 3 razy/tydzień; ⊗ w przypadku wystąpienia 2 nagłych krwawień w dużym stawie lub ≥3 nagłych krwawień w dowolnym miejscu w ciągu 28 dni: eskalacja dawki do 45±5 IU/kg, 3 razy/tydzień. <p>O przebiegu terapii decydował badacz (lub chory poinstruowany uprzednio przez badacza), bazując na wytycznych zawartych w protokole badania, opartych na standardowej praktyce leczenia. Jeśli było to konieczne, dodatkowo chorym podawano czynnik VIII w ramach terapii na żądanie.</p>	
<i>Recht 2009 – 306</i>	<p>Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte,</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>AOTMiT: IID</p>	NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, o włączaniu chorych kolejno do badania)	<p><u>Okres obserwacji</u> mediana (zakres): 22,5 (4,1; 78) tyg. – około 5,2 mies.</p> <p><u>Czas ekspozycji na lek</u>, mediana (zakres):</p> <p><u>Chorzy ogółem</u>: 58 (5; 140) dni</p> <p><u>Dzieci 6-11 lat</u>: 56 (51; 88) dni</p> <p><u>Dzieci 12-16 lat</u>: 60 (48; 114) dni</p> <p><u>Dorośli 17-65 lat</u>: 59 (5; 140) dni</p>	<p>Mężczyźni ≥6. r.ż. chorzy na ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilię A (mediana wieku: 19 lat (zakres: 7; 70));</p> <p>ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII ≥250 dni (PTP);</p> <p>nieobecny inhibitor FVIII.</p>	<p><u>Ogółem</u>: N=110</p> <p><u>Dzieci 6-11 lat</u>: N=14</p> <p><u>Dzieci 12-16 lat</u>: N=35</p> <p><u>Dorośli 17-65 lat</u>: N=59</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) stosowany w postaci co najmniej 2 infuzji w tygodniu.</p> <p>Schematy leczenia zostały określone przez badaczy. Decydowali oni również o podjęciu leczenia operacyjnego, jeśli było to konieczne.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Petrini 2009</i>	<p>Obserwacyjne, otwarte, wieloośrodkowe; międzynarodowe, porejestracyjne typu PMSS (ang. <i>post marketing surveillance study</i>)</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>AOTMiT: IVC</p>	<p>NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania)</p>	<p><u>Okres obserwacji</u> mediana (zakres): 737 (89; 1121) dni – około 24 mies.</p>	<p>Chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilię A (65,9% ≤18. r.ż.);</p> <p>terapia lekiem ReFacto[®] w warunkach domowych;</p> <p>nieobecny inhibitor FVIII;</p> <p><u>populacja PTP.</u></p>	<p><u>Ogółem:</u> N=41</p> <p><u>Dzieci:</u> N=27</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto[®]) stosowany według schematu leczenia zgodnie z powszechną praktyką kliniczną w danym ośrodku (leczenie profilaktyczne: co najmniej 3 infuzje/tydzień).</p> <p>Dawki dobierane były przez lekarza w zależności od indywidualnego zapotrzebowania chorego.</p>	
<i>Rea 2009</i>	<p>Retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>AOTMiT: IVC</p>	<p>NOS: dobór próby: **** obecność czynników zakłócających: ** ocena efektów zdrowotnych: **</p>	<p><u>Czas trwania leczenia,</u> mediana (zakres): 30 (20; 54) mies.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 8 lat.</p>	<p>Chorzy <u>pediatryczni</u> z ciężką hemofilią A; terapia zgodna ze schematem: rFVIII -> BDDrFVIII -> rFVIII (PTP).</p>	<p>N=15</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto[®]).</p> <p>W badaniu nie opisano, w jakim schemacie podawano lek. Ze względu na fakt, że informacje pozyskano retrospektywnie z bazy danych medycznych, można wnioskować, że schemat leczenia odpowiadał ogólnie zalecanemu dawkowaniu.</p>	
<i>Di Paola 2007</i>	RCT, pojedynczo	n/d	<u>Okres, w którym</u>	Chorzy ≥12. r.ż. z	N=18	BDDrFVIII (ReFacto [®])	rFVIII (Advate [®])

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	zaślepienie, wielośrodkowe, typu <i>cross-over</i> ; AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i>		<u>chorzy brali udział w badaniu</u> : 4 tyg. (2 tyg. okresu wstępnego oraz 2 tyg. fazy <i>cross-over</i>). Podczas zmiany leczenia, kolejną infuzję leku podawano po minimum 3-dniowym okresie wymywania czynnika VIII. <u>Całkowity okres obserwacji w badaniu</u> : 12 mies.	ciężką hemofilią A mediana wieku (zakres): <u>30,0 (19; 72) lat</u> ; ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII ≥ 150 dni (PTP); nieobecny inhibitor FVIII.		Obydwa leki podawano w dawce 50 ± 5 IU/kg. Podczas zmiany leczenia leki podawano po minimum 3-dniowym okresie wymywania czynnika VIII.	
<i>Pollmann 2007</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, porejestracyjne Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IVC	NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania)	<u>Okres obserwacji średnia (SD²¹)</u> : 24,7 (16,4) mies. <u>Czas ekspozycji na lek</u> , mediana (zakres): <u>Ogółem</u> : 168,8 (145,5; 201,2) dni; <u>Ośrodek A</u> : 199,0 (166,3; 310,2) dni.	Mężczyźni chorzy na hemofilię A; Uprzednie leczenie lub możliwość rozpoczęcia leczenia produktem ReFacto® (PTP).	<u>Chorzy ogółem</u> : N=217 <u>Ośrodek A</u> : N=83 <u>Leczenie profilaktyczne</u> : N=b/d	BDDrFVIII (ReFacto®) stosowany w ramach leczenia profilaktycznego. W badaniu nie opisano, w jakim schemacie podawano lek.	
<i>Kessler</i>	RCT, pojedynczo	n/d	Podczas zmiany	Chorzy na ciężką	N=18	BDDrFVIII (ReFacto®)	pdFVIII (Hemofil M®)

²¹ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
2005 ^{^^}	zaślepione, wieloośrodkowe, typu <i>cross-over</i> ; AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i>		leczenia, kolejną infuzję leku podawano po 5-dniowym okresie wymywania. <u>Okres obserwacji w badaniu</u> : 4 tyg. po 1. infuzji leku.	hemofilię A mediana wieku (zakres): <u>26.3 (18; 44) lat</u> ; ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII \geq rok oraz \geq 30 ED w ostatnim roku terapii (PTP); nieobecny inhibitor FVIII.		Obydwa leki podawano w dawce 50 IU/kg w postaci 7-minutowej iniekcji dożylniej. Podczas zmiany leczenia leki podawano po 5-dniowym okresie wymywania.	
Smith 2005	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porejestracyjne Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IID	NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, o włączeniu chorych kolejno do badania)	<u>Okres obserwacji w badaniu</u> : 6 mies. lub 50 ED. <u>Czas ekspozycji na lek</u> , mediana (zakres): 50 (6; 62) dni.	Chorzy na ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilię A; nieobecny inhibitor FVIII.	N=32	BDDrFVIII (ReFacto [®]) jako leczenie profilaktyczne. Schematy leczenia zostały określone przez badaczy. Dawka była ustalana indywidualnie w zależności od masy ciała chorego oraz od oczekiwanego poziomu FVIII. Podczas trwania badania niedozwolone było stosowanie innych preparatów FVIII.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Courter 2001a</i>	<p>Eksperymentalne, III fazy, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>AOTMiT: IID</p>	<p>NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania)</p>	<p>Od 50 dni ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto®) do maksymalnie 5 lat:</p> <p><u>Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne</u>: średni czas przyjmowania leku wynosił 315 dni (45 tyg.) – około 10,4 mies.</p>	<p><u>Uprzednio nieleczone (PUP) dzieci chore na ciężką hemofilię A</u>; nieobecny inhibitor FVIII.</p>	<p>Leczenie profilaktyczne: N=27</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto®): terapia profilaktyczna definiowana jako podawanie leku przez co najmniej 14 dni: dopasowana indywidualnie do chorego, wg oceny badacza, aktywności cz. FVIII, rodzaju krwawienia. Niektórzy chorzy stosowali podstawową, rutynową profilaktykę.</p> <p>Leczenie okołoperacyjne: specjalny protokół operacyjny, stosowany przez cały okres pooperacyjny. Po jego zakończeniu wdrażano procedury protokołu standardowego.</p> <p>Obecność inhibitora: Modyfikacje dawki lub częstotliwości podawania leku w zależności od miana wykrytego inhibitora.</p>	
<i>Courter 2001b</i>	<p>Eksperymentalne, III fazy, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>AOTMiT: IID</p>	<p>NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania)</p>	<p><u>Okres obserwacji</u>: Co najmniej 12 mies., do maks. 5 lat; <u>Średni czas trwania profilaktyki</u>: 132,6 tyg (30,6 mies.)</p>	<p>Wcześniej leczone dzieci oraz dorośli chorzy na ciężką hemofilię A; nieobecny inhibitor FVIII.</p>	<p>N=77</p>	<p>BDDrFVIII (ReFacto®) w ramach profilaktyki krwawień, przez okres co najmniej 12 miesięcy. Leczenie profilaktyczne podawano przez co najmniej 2 kolejne tygodnie, w oparciu o wcześniejsze doświadczenie chorego z pdFVIII lub rFVIII oraz na podstawie oceny badacza. Najczęściej chorym podawano lek w dawce 10-50 IU/kg, 1-3 razy w tygodniu.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
III etap przeglądu							
<i>Martinowitz 2011</i>	Sekwencyjne, pojedynczej dawki, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IIC	Jadad: n/d	4 wizyty: 1. wizyta przesiewowa 2. wizyta – dawka pierwszego leku (lek Advate [®]); 3. wizyta – dawka drugiego leku (lek NovoEight [®]); 4. wizyta – ostatnia wizyta kontrolna. Okres wymywania przed podaniem każdego czynnika wynosił 4 dni.	Mężczyźni (12-55 lat) chorzy na ciężką hemofilię A średnia wieku (SD): <u>24 (7,9) lata</u> ; ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII ≥150 ED (PTP); nieobecny inhibitor FVIII.	N=20	rFVIII (Advate [®])	rFVIII (NovoEight [®])
						Obydwa leki podawano w dawce 50 IU/kg w postaci iniekcji dożylniej. Podczas zmiany leczenia leki podawano po 4-dniowym okresie wymywania.	
<i>Nemes 2008^{AAA}</i>	Eksperymentalne, prospektywne, III fazy, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe Podejście do testowanej hipotezy: n/d AOTMiT: IIA	II etap: Skala NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania)	<u>Czas trwania leczenia</u> , mediana (zakres): 4,1 (0,1; 5,2) mies. <u>Czas ekspozycji na lek</u> , średnia (zakres): 47 (17; 76) dni	Chorzy na ciężką hemofilię A (<u>55,1% ≥18. r.ż.</u>); Wcześniejsze otrzymywanie terapii związanej z leczeniem hemofilii (PTP).	<u>Chorzy ogółem</u> : N=49 <u>Dzieci</u> : N=22	pdFVIII (Immunate SD [®]): terapia profilaktyczna podawany w dawce 20-40 IU/kg w 2-dniowych odstępach (wg decyzji badacza) przez minimum 27 tyg. ±7 dni lub co najmniej 50 ED, w zależności od tego, które wystąpiło pierwsze. Dozwolone było dodatkowe podawanie pdFVIII (Immunate SD [®]) w ramach leczenia okołooperacyjnego. W badaniu porównywano preparat Immunate [®] vs Immunate SD [®] . Lek Immunate SD [®] różni się wyłącznie sposobem oczyszczania – zastosowana metoda rozpuszczalnik/detergent, która obecnie przyjęta jest za standard oczyszczania pdFVIII. Dlatego też w pozostałej części raportu, używana jest nazwa Immunate [®] zamiast Immunate SD [®] .	

[^]badanie składało się z 2 etapów; z uwagi na kryterium populacji, dane z I etapu przedstawiono w celu wykazania biorównoważności interwencji badanej i rFVIII (Advate[®]), natomiast dane z II etapu badania uwzględniono do analizy populacji PTP

^{^^}w badaniu oceniano biorównoważność 3 rodzajów czynnika krzepnięcia VIII, w tym 2 form moroktokogu różniących się pod względem rozpuszczalnika zastosowanego do ich rozcieńczenia bezpośrednio przed iniekcją (BDDrFVIII-A oraz BDDrFVIII-B) oraz pdFVIII (Hemofil M[®]) – z uwagi na kryterium populacji i interwencji, w analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny biorównoważności BDDrFVIII-B (ReFacto[®]) przygotowanego w sposób zgodny z *ChPL ReFacto AF[®]* względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (Hemofil M[®])

^{^^^}badanie składało się z 3 etapów, jednakże z uwagi na kryterium populacji i interwencji, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla chorych otrzymujących standardowe leczenie profilaktyczne w II etapie badania

3.8.2. Punkty końcowe

Jako punkty końcowe, które mają istotne znaczenie w terapii profilaktycznej hemofilii A uznaje się punkty końcowe związane z oceną częstości występowania krwawień. Ocena tych punktów końcowych na podstawie porównania bezpośredniego lub pośredniego nie była możliwa. Dlatego też w głównej części analizy przedstawiono ocenę biorównoważności porównywanych interwencji, której wyniki mogą zostać przełożone na wnioskowanie o zbliżonej skuteczności. Ten rodzaj analizy uznano za wystarczający na podstawie opinii przedstawionej w raporcie EMA z 2009 roku, w którym stwierdzenie biorównoważności było wystarczające do oceny badanej interwencji względem preparatu ReFacto[®] oraz powszechnie stosowanego na rynku leku Advate[®] (stanowiącego jeden z wybranych komparatorów).

Oceniano najważniejsze punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, uznane przez EMA za wiarygodne do oceny biorównoważności leków [9], które ponadto zostały poddane odpowiedniej analizie statystycznej przez autorów badań (analiza stosunku średnich geometrycznych):

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności (AUC_{∞}): badanie *Recht 2009 – 310, Di Paola 2007, Martinowitz 2011* oraz *Kessler 2005*;
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego (AUC_t , ang. *area under the plasma concentration – time curve from time zero to the last measurable activity*): badanie *Recht 2009 – 310, Di Paola 2007* oraz *Martinowitz 2011*;
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do 48 h (AUC_{48h} , *area under the plasma concentration – time curve from time 0 to time 48 h*): badanie *Kessler 2005*;
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max} , ang. *peak concentration*): badanie *Di Paola 2007, Kessler 2005* oraz *Martinowitz 2011*.

Wyniki z powyższych badań zostaną zaprezentowane w osobnym rozdziale (Rozdział 3.10).

Ponadto, w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji docelowej, zaprezentowano wyniki dla moroktokogu alfa i komparatorów w oparciu o wszystkie

dostępne badania, które zestawiono w ramach 2 modułów: chorzy do ukończenia 18. roku życia oraz chorzy w wieku 18-26 lat, odpowiednio w podziale na populacje PUP i PTP.

Chorzy uprzednio nieleczeni (PUP) – porównanie z lekiem Advate[®] i NovoEight[®]

Niezależnie od oceny biorównoważności preparatów FVIII, analizie poddano również skuteczność moroktokogu alfa w populacji PUP, na podstawie jednoramiennego badania *Courter 2001a*, uwzględniając punkty końcowe dotyczące epizodów krwawień:

- ⊗ roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR, ang. *annual bleeding rate / annualised bleeding rate*);
- ⊗ średnia liczba epizodów krwawień;
- ⊗ częstość występowania epizodów krwawień.

Analizy profilu bezpieczeństwa dokonano na podstawie badania *Collins 2014* oraz badania *RODIN/PedNet*, porównujących bezpośrednio moroktokog alfa względem rFVIII (Advate[®]), w zakresie:

- ⊗ występowania inhibitora FVIII.

Badania te posłużyły w przeprowadzeniu praktycznej oceny bezpieczeństwa interwencji badanej względem jednego z komparatorów (lek Advate[®]).

Wszystkie badania przeprowadzone w populacji chorych uprzednio nieleczonych, zostały przeprowadzone w grupie chorych <18 r.ż., dlatego też wyniki z tych badań zostaną zaprezentowane w ramach modułu 1.

Chorzy uprzednio leczeni (PTP) – porównanie z lekiem Immunate[®]

Do analizy chorych uprzednio leczonych włączono badania obserwacyjne (*Rea 2009, Petrini 2009, Pollmann 2007*) oraz badania eksperymentalne (*Recht 2009 – 310, Recht 2009 – 306, Smith 2005 i Courter 2001b*) dla moroktokogu alfa, a także eksperymentalne badanie *Nemes 2008* dla pdFVIII, na podstawie których oceniono skuteczność pod względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ chorzy do ukończenia 18. roku życia – moduł 1:
 - ⊗ roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR) – badanie *Rea 2009*;
 - ⊗ miesięczny wskaźnik epizodów krwawień – badanie *Nemes 2008*;
 - ⊗ absencja w szkole/pracy – badanie *Petrini 2009*;
- ⊗ chorzy w wieku 18-26 lat – moduł 2:
 - ⊗ epizody krwawień – badania *Recht 2009 – 310, Recht 2009 – 306, Petrini 2009, Pollmann 2007, Smith 2005 i Courter 2001b* oraz badanie *Nemes 2008*;

- * efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany (LETE, ang. *less-than-expected therapeutic effect*) – badanie *Recht 2009 – 310*;
- * ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza – badanie *Smith 2005*;
- * absencja w szkole/pracy – badanie *Petrini 2009*.

Ocena profilu bezpieczeństwa chorych wcześniej leczonych została przeprowadzona dla moroktokogu alfa u chorych poniżej 18. roku życia (badania *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306*, *Petrini 2009*, *Rea 2009*) oraz u chorych w wieku 18-26 lat (badania *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306*, *Petrini 2009*, *Pollmann 2007*), a także dla komparatora (badanie *Nemes 2008*). Analizę w obu grupach wiekowych wykonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- * częstość występowania zgonów;
- * częstość występowania działań niepożądanych;
- * częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- * częstość występowania inhibitora.

Badania *Petrini 2009*, *Rea 2009* oraz *Pollmann 2007* umożliwiły ocenę bezpieczeństwa praktycznego ocenianej interwencji w populacji docelowej.

Wyniki w ramach modułu 2 powinny zostać zaprezentowane jedynie dla chorych, których mediana/średnia wieku wraz z zakresem / odchyleniem standardowym jednoznacznie wskazywały na grupę osób w wieku 18-26 lat. Niemniej jednak nie odnaleziono badań, w których wyniki ogółem lub jakiegokolwiek z podgrup przedstawiono dla tego przedziału wiekowego. Ponieważ chorzy ci stanowią subpopulację dorosłych chorych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych, uznano za zasadne przedstawienie w ramach tego modułu wyników dla dorosłych chorych oraz dla chorych w zróżnicowanym wieku jako uzupełnienie do wyników dla populacji pediatrycznej. Natomiast dalsze wnioskowanie będzie stanowiło wypadkową wniosków pochodzących z badań dla populacji pediatrycznej oraz dorosłych chorych.

Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej włączonych do analizy punktów końcowych.

Tabela 5.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Collins 2014, RODIN/PedNet (Gouw 2013a), Martinowitz 2011, Recht 2009 – 310, Recht 2009 – 306, Petrini 2009, Rea 2009, Nemes 2008, Di Paola 2007, Pollmann 2007, Kessler 2005, Smith 2005, Courter 2001a* oraz *Courter 2001b*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena biorównoważności				
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności) (AUC_{∞})	<i>Martinowitz 2011</i>	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od 0 do nieskończoności.	Oceny biorównoważności dokonano na podstawie analizy stosunku średnich geometrycznych parametrów AUC_{∞} , AUC_t , AUC_{48h} oraz C_{max} obliczanych metodą najmniejszych kwadratów.	Im wartości parametru badanej postaci leku względem postaci referencyjnej są bardziej zbliżone, tym wyniki silniej świadczą o biorównoważności analizowanych leków
	<i>Recht 2009 – 310</i>			
	<i>Di Paola 2007</i>			
	<i>Kessler 2005</i>			
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego) (AUC_t)	<i>Martinowitz 2011</i>	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego.		Nie dotyczy
	<i>Recht 2009 – 310</i>			
	<i>Di Paola 2007</i>			
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do 48h) (AUC_{48h})	<i>Kessler 2005</i>	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od 0 do 48h.		
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})	<i>Martinowitz 2011</i>	Maksymalne stężenie leku we krwi osiągnięte po podaniu leku.		
	<i>Di Paola 2007</i>			
	<i>Kessler 2005</i>			
Ocena skuteczności				
Roczny wskaźnik epizodów krwawień	<i>Courter 2001a</i>	Średnia liczba epizodów krwawień w ciągu 12 miesięcy (ABR, ang. <i>annual bleeding rate</i>).	Większa częstość występowania epizodów	Częstość występowania epizodów krwawień, jako kliniczne manifestacje

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
(ABR)	<i>Rea 2009</i>	Epizody krwawień raportowano na podstawie dzienników prowadzonych przez chorego, które były weryfikowane zapisami klinicznymi.	krwawień, świadczy o niższej skuteczności leczenia profilaktycznego.	ciężkości choroby, wpływają negatywnie na jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL, ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>), który jest uważany za istotny klinicznie punkt końcowy [27] ABR uznawany jest również za surogat skuteczności terapii profilaktycznej. Ze względu na ograniczone możliwości wczesnego zdiagnozowania uszkodzeń stawów, skutkujące w ujęciu długofalowym postępującą artropatią, można uznać ABR za ważny klinicznie parametr umożliwiający dostosowanie schematu leczenia, aby zapobiec kolejnym krwawieniom [21]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby czy czasu leczenia.
	<i>Recht 2009 – 310</i>			
	<i>Recht 2009 – 306</i>			
	<i>Pollmann 2007</i>	Epizody krwawień raportowano na podstawie dzienników prowadzonych przez chorego, które były weryfikowane zapisami klinicznymi. Epizod krwawienia definiowano jako nowy, gdy poprzedniego dnia nie zostało udokumentowane żadne krwawienie, bądź gdy krwawienie wystąpiło w innym miejscu niż poprzedniego dnia.		
	<i>Smith 2005</i>	Epizody krwawień raportowano na podstawie dzienników prowadzonych przez chorego, które były weryfikowane zapisami klinicznymi.		
	<i>Courter 2001b</i>	Średnia liczba epizodów krwawień w ciągu 12 miesięcy.		
24-miesięczny wskaźnik epizodów krwawień	<i>Petrini 2009</i>	Epizody krwawień raportowano na podstawie dzienników prowadzonych przez chorego, które były weryfikowane zapisami klinicznymi.		
Miesięczny wskaźnik epizodów krwawień	<i>Nemes 2008</i>	Średnia liczba epizodów krwawień w ciągu 1 miesiąca.		
Średnia liczba epizodów krwawień	<i>Courter 2001a</i>	Średnia liczba epizodów krwawień w czasie ekspozycji na lek.		
Częstość występowania epizodów krwawień	<i>Petrini 2009</i>	Częstość epizodów krwawień raportowano na podstawie elektronicznych dzienników prowadzonych przez chorych przez okres 24 miesięcy. Oceniano przyczyny występowania krwawień, określano czas od wystąpienia objawów do podania leku.		
	<i>Recht 2009 – 310</i>	Częstość epizodów krwawień raportowano na podstawie dzienników prowadzonych przez chorych.		
	<i>Recht 2009 – 306</i>			
	<i>Smith 2005</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Courter 2001b</i>			
	<i>Courter 2001a</i>	Liczba osób, u których wystąpiły epizody krwawienia w czasie ekspozycji na lek.		
	<i>Nemes 2008</i>	Raportowano częstość występowania krwawień zagrażających życiu / sprawności kończyn.		
Efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany (LETE)	<i>Recht 2009 – 310</i>	Oceniano częstość występowania efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany podczas leczenia profilaktycznego, na podstawie wystąpienia samoistnego krwawienia w czasie ≤48 godzin od podania zaplanowanej dawki leku oraz podczas leczenia na żądanie (na podstawie braku odpowiedzi w ciągu 24 godzin od podania dwóch kolejnych dawek leku).	Otrzymanie efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany świadczy o niższej skuteczności leczenia profilaktycznego.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby czy czasu leczenia.
Ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza	<i>Smith 2005</i>	Badacz co 3 miesiące dokonywał ogólnej oceny skuteczności terapii w 3-stopniowej skali, na podstawie liczby epizodów krwawienia i stwierdził, czy skuteczność była doskonała, odpowiednia czy też nieodpowiednia.	Lepsza ocena badacza świadczy o większej skuteczności leczenia profilaktycznego.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.
Absencja w szkole/pracy	<i>Petrini 2009</i>	Raportowano absencję w pracy rodzica/opiekuna związaną z wystąpieniem epizodu krwawienia u chorego. Obserwację prowadzono na podstawie informacji zebranych w komputerowych dziennikach chorego.	Większa liczba dni absencji w pracy rodzica/opiekuna świadczy o niższej skuteczności leczenia profilaktycznego.	Biorąc pod uwagę, że absencja w pracy wynika z ograniczonej sprawności chorego lub potrzeby opieki, można uznać za punkt końcowy mający wpływ na istotny klinicznie punkt końcowy jakim jest jakość życia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa		Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [14].
Zgony, działania/zdarzenia niepożądane	<i>Recht 2009 – 310</i>	Raportowano częstość występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Recht 2009 – 306</i>	Raportowano częstość występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Petrini 2009</i>	<p>Raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Dane zbierano na podstawie prowadzonych komputerowych dzienników oraz wywiadu przeprowadzonego każdorazowo podczas wizyty chorego.</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano po każdej infuzji leku. W czasie trwania wizyty, zbierano próbki krwi w celu oceny występowania inhibitora, stężenia czynnika VIII i jego parametrów farmakokinetycznych oraz obecności wirusów. Choremu zadawano pytania związane z wystąpieniem nowych objawów lub objawów świadczących o pogorszającym się stanie zdrowia od ostatniej wizyty.</p>		
	<i>Nemes 2008</i>	Raportowano częstość występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych – klasyfikowano wg – systemu służącego do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).		
	<i>Pollmann 2007</i>	Raportowano częstość występowania zgonów.		
Ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza	<i>Petrini 2009</i>	Ocena profilu bezpieczeństwa dokonywana przez klinicystów na każdej wizycie ogólnej. Raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
Częstość występowania inhibitora czynnika VIII	<i>Collins 2014</i>	<p>Miano inhibitora oceniano lokalnie, za pomocą standardowego testu Bethesda lub Nijmegen. Wszystkie laboratoria podlegały zewnętrznym, krajowym systemom kontroli jakości.</p> <p>Wysokie miano inhibitora definiowano przy stężeniu ≥ 5 BU (ang. <i>Bethesda unit</i> – jednostka Bethesda), natomiast niskie przy stężeniu < 5 BU.</p> <p>O częstotliwości przeprowadzania testów na obecność inhibitora decydował lekarz w ośrodku. Według wytycznych, testy te należy przeprowadzać co 5-ty dzień ekspozycji na lek, aż do 20. ED, a następnie rzadziej. Nie została podana rzeczywista częstotliwość przeprowadzania testów na obecność inhibitora</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>RODIN/PedNet (Gouw 2013a)</i>	<p>Klinicznie istotną obecność inhibitora czynnika VIII, definiowano jako potwierdzoną w dwóch kolejnych próbkach obecność inhibitora, z równoczesnym obniżeniem odzysku poziomu czynnika VIII <i>in vivo</i> do 75. ED.</p> <p>Wysokie miano inhibitora definiowano przy stężeniu ≥ 5 BU.</p> <p>Obecność inhibitora stwierdzano na podstawie norm laboratoryjnych w danym ośrodku. W większości ośrodków (92%), testy na obecność inhibitora przeprowadzano co 1-5ty dzień ekspozycji na lek w czasie pierwszych 20ED, a następnie co najmniej raz na 3 miesiące.</p>		
	<i>Rea 2009</i>	Miano inhibitora oceniano lokalnie przez 8 lat trwania badania przez 2 niezależnych badaczy.		
	<i>Nemes 2008</i>	<p>Miano inhibitora oceniano za pomocą testu Bethesda z modyfikacją Nijmegen.</p> <p>Brak inhibitora definiowano przy stężeniu $\leq 0,5$ BU. W przypadku gdy stężenie $\geq 0,8$ lecz ≤ 5 BU, ocena parametru musiała zostać potwierdzona przez dodatkowy test przeprowadzony z użyciem nowej próbki krwi, pobranej co najmniej 72 h po ostatniej infuzji leku.</p> <p>Miano inhibitora oceniano w okresie przesiewowym, w 4 tyg. (po 48h od podania drugiej dawki leku ocenianej w etapie dotyczącym farmakokinetyki lub po 1. infuzji leku w ramach II etapu badania), po 14 tyg. oraz w czasie ostatniej wizyty chorego (27. tydzień lub 50 ED, w zależności co nastąpiło pierwsze).</p>		
	<i>Recht 2009 – 310</i>	Miano inhibitora oceniano w laboratorium centralnym za pomocą testu Bethesda z modyfikacją Nijmegen. Brak inhibitora definiowano przy stężeniu $< 0,6$ BU/ml. Miano inhibitora oceniano w badaniu przesiewowym, a następnie w 1., 3. oraz 6. miesiącu badania.		
	<i>Recht 2009 – 306</i>			

3.8.3. Ocena jakości badań (zalecenia GRADE oraz EMA)

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [13]. Badań *Recht 2009 – 310* (I etap), *Di Paola 2007*, *Martinowitz 2011* oraz *Kessler 2005* dotyczących analizy parametrów farmakokinetycznych w ramach oceny biorównoważności leków, nie oceniano wg tych zaleceń (Rozdział 3.6). **Oceniono je natomiast na podstawie europejskich wytycznych EMA 2010 [9], dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków.**

Według wytycznych *EMA 2010*, włączone badania (*Recht 2009 – 310*, *Di Paola 2007*, *Martinowitz 2011*, *Kessler 2005*) spełniają podstawowe kryteria dotyczące prawidłowego przeprowadzania badań biorównoważności leków: ocenę porównywanych postaci leku przeprowadzono na tej samej grupie chorych w badaniach typu *cross-over* (wyjątek stanowiło badanie *Martinowitz 2011*, które zostało zaprojektowane jako badanie sekwencyjne, nierandomizowane, gdzie wszyscy chorzy otrzymali dawkę pierwszego leku, a następnie dawkę drugiego ocenianego leku, co stanowi ograniczenie odnoszące się do metodyki tego badania). W każdym badaniu udział wzięło co najmniej 12 dorosłych osób (wyjątkiem są badania *Recht 2009 – 310* oraz *Martinowitz 2011*, do których włączano chorych w wieku powyżej 12 lat – mediana wieku dla 94 chorych z pierwszego z tych badań wynosiła: 24 lata (zakres: 12; 60), a w drugim z tych badań średnia wieku wynosiła 24 lata (SD: 7,9). Niemniej jednak nie odnaleziono informacji czy spośród 30 chorych analizowanych w ramach etapu I badania *Recht 2009 – 310* znajdowali się chorzy <18 r.ż.). Ocenie w badaniach poddano podstawowe parametry farmakokinetyczne (AUC_{∞} , AUC_t , AUC_{48h} , C_{max}), których interpretacja została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi opisanymi w ww. dokumencie *EMA 2010* (opis przedstawiono w rozdziale 7.8).

Na podstawie powyższego, badania te można uznać za wiarygodne do wnioskowania o biorównoważności leków, natomiast ograniczenia zidentyfikowane w badaniu *Martinowitz 2011* oraz *Recht 2009 – 310*, w opinii analityków, nie powinny znacząco wpłynąć na uzyskane wyniki.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa moroktokogu alfa stosowanego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej względem komparatorów w populacji docelowej, włączono następujące badania, które oceniono pod względem jakości danych:


- ⊕ badanie *Collins 2014* – niska jakość danych, z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną). Jednakże ze względu na istotną różnicę między liczebnością grup (ReFacto AF[®]: N=44, ReFacto[®]: N=52, Advate[®]: N=172) oraz brak informacji w publikacji na temat odsetka chorych, otrzymujących czynniki krzepnięcia w formie leczenia profilaktycznego (dane pozyskano z raportu UKHCDO), uznano iż należy przypisać jakości danych ocenę bardzo niską;
- ⊕ badanie *RODIN/PedNet* – niska jakość danych – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w analizie uwzględniono tylko dwie grupy chorych;
- ⊕ badanie *Recht 2009 – 310* (II etap) – bardzo niska jakość danych – jednoramienne przedłużenie badania typu *cross-over*;
- ⊕ badanie *Recht 2009 – 306* – bardzo niska jakość danych – badanie jednoramienne, niezaślepienie;
- ⊕ badanie *Petrini 2009* – bardzo niska jakość danych, z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne, w którym w analizie uwzględniono tylko jedną grupę chorych). Ponadto, z badania utracono 31,6% chorych;
- ⊕ badanie *Rea 2009* – niska jakość danych, biorąc pod uwagę metodykę badania (badanie obserwacyjne). Jednak do obniżenia jakości danych przyczynia się uwzględnienie w analizie danych wyłącznie dla jednej grupy chorych, przez co jakość danych ostatecznie uznano za bardzo niską;
- ⊕ badanie *Pollmann 2007* – bardzo niska jakość danych – badanie jednoramienne, niezaślepienie;
- ⊕ badanie *Smith 2005* – bardzo niska jakość danych – badanie jednoramienne, niezaślepienie;
- ⊕ badanie *Courter 2001a* – bardzo niska jakość danych – badanie jednoramienne, niezaślepienie;
- ⊕ badanie *Courter 2001b* – bardzo niska jakość danych – badanie jednoramienne, niezaślepienie;
- ⊕ badanie *Nemes 2008* – bardzo niska jakość danych, ze względu na analizę danych wyłącznie dla etapu II badania (jednoramienne przedłużenie badania typu *cross-over*).

Należy pamiętać, iż hemofilia A zaliczana jest do chorób rzadkich, dlatego do analizy włączono wszystkie dostępne dane, a ich jakość może być zróżnicowana.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ świadczą one w wysokim stopniu o skuteczności leczenia. Analizowane punkty końcowe dotyczące częstości występowania epizodów krwawień (m.in. ABR), ogólnej oceny skuteczności terapii oraz absencji w szkole/pracy znacząco wpływają na jakość życia, uznawaną za istotny klinicznie punkt końcowy.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (zgony, działania/zdarzenia niepożądane, ogólna ocena bezpieczeństwa terapii oraz punkty związane z oceną występowania inhibitora FVIII) również została określona jako krytyczna.

3.8.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków () według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [19] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2, 3.5.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9).

3.8.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Recht 2009 – 310, Di Paola 2007* oraz *Kessler 2005* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 63).

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Wysokie ryzyko błędu systematycznego można byłoby teoretycznie stwierdzić z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane metodyką badań typu *cross-over*. Niemniej jednak, uwzględniając fakt, iż w badaniach zastosowano odpowiedni okres wymywania pomiędzy podaniami porównywanych preparatów (wg

wytucznych EMA 2010 [9] podanie kolejnej interwencji powinno być poprzedzone okresem wymywania, który powinien trwać co najmniej 5-krotną długość okresu półtrwania leku. Okres półtrwania leków z tej grupy wynosił 11-13 godzin, a okres wymywania – co najmniej 72-godziny), stwierdzono, iż w przypadku tych badań efekt ten nie powinien wystąpić, a ryzyko ostatecznie oceniono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Recht 2009 – 310 (I etap), Di Paola 2007 oraz Kessler 2005* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Recht 2009 – 310</i>		<i>Di Paola 2007</i>		<i>Kessler 2005</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Chorzy byli losowo przydzielani do jednego z sześciu schematów leczenia. Schematy te były rozmieszczone w 2 kwadratach łacińskich, z których każdy składał się z 3 sekwencji. Każdy kwadrat został zbilansowany w zakresie efektów przenoszenia i sekwencji.	* Niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano opisu metody zaślepienia.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zaślepienie. Do podania leku użyto zasłoniętej strzykawki.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zaślepienie. Nie podano opisu metody zaślepienia.	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Recht 2009 – 310</i>		<i>Di Paola 2007</i>		<i>Kessler 2005</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	* Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	* Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	* Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Recht 2009 – 310</i>		<i>Di Paola 2007</i>		<i>Kessler 2005</i>	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na odpowiednio długi okres wymywania między podaniami poszczególnych preparatów nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na odpowiednio długi okres wymywania między podaniami poszczególnych preparatów nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na odpowiednio długi okres wymywania między podaniami poszczególnych preparatów nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Dla punktów końcowych mających na celu ocenę biorównoważności analizowano stosunek średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów dla parametrów tj. AUC_{∞} , AUC_t , AUC_{48h} oraz C_{max} . Zgodnie z europejskimi oraz amerykańskimi zaleceniami [9, 11], aby uznać biorównoważność leków, stosunek średnich geometrycznych parametrów AUC_{∞} , AUC_t oraz C_{max} powinien zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% przedziale ufności (CI, ang. *confidence interval*) – tzw. zasada wzajemności.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania inhibitora FVIII) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny – różnica ryzyka (**RD**, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR, ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej, obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)²² w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy

²²Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres, bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatorów oceniono również na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z badań o zróżnicowanej metodyce. W takiej sytuacji nie jest możliwe wykonanie żadnych obliczeń i stwierdzenie istotności statystycznej różnic w wynikach. Danych z różnych badań nie należy ze sobą bezpośrednio porównywać, a zestawienie wyników ma bardziej charakter poglądowy.

W ramach analizy porównawczej wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania epizodów krwawień) przedstawiano jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym (np. roczny wskaźnik epizodów krwawień) dane przedstawiono jako medianę lub średnią wraz z miarą rozrzutu.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. obecność inhibitora FVIII), wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Natomiast, w takim wypadku wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania inhibitora o niskim mianie w czasie 7,4-miesięcznego okresu obserwacji, parametr OR wyniósł 0,26 (95% CI: 0,06; 1,14), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej BDDrFVIII (ReFacto[®]) stanowi 26% tej szansy w grupie leczonej rFVIII (Advate[®]). Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,10 (95% CI: -0,17; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% niższe w

grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 50), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu BDDrFVIII (ReFacto[®]) zamiast leczeniu rFVIII (Advate[®]), aby wystąpił 1 dodatkowy przypadek inhibitora o niskim mianie w czasie 7,4-miesięcznego okresu obserwacji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych, wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej, a wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania inhibitora FVIII w czasie 7,4-miesięcznego okresu obserwacji, parametr OR wyniósł 1,60 (95% CI: 0,78; 3,27), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) jest 1,60 razy wyższa niż w grupie leczonej rFVIII (Advate[®]). Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,10 (95% CI: -0,06; 0,25), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla ryzyka występowania inhibitora FVIII, jego wartość wyniosła 1,95 (95% CI: 1,08; 3,52) i oznacza, że podanie chorym BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia inhibitora FVIII o 1,95 razy w porównaniu z zastosowaniem rFVIII (Advate[®]). Podana w publikacji p-wartość oraz przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

3.10. Ocena biorównoważności

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego, odnaleziono badania umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych interwencji. Badania te przeprowadzono z udziałem chorych PTP:

- ⊕ ocena biorównoważności BDDrFVIII vs lek Advate[®]:
 - ⊗ badanie *Recht 2009 – 310*, w którym chorzy ≥ 17 . roku życia stanowili 80,1% - mediana wieku wynosiła 24 lata (zakres: 12; 60);
 - ⊗ badanie *Di Paola 2007*, w którym mediana wieku chorych wynosiła 30 lat (zakres: 19; 72);
- ⊕ ocena biorównoważności BDDrFVIII vs pdFVIII[®]:
 - ⊗ badanie *Kessler 2005*, w którym średnia wieku chorych wynosiła 26,3 lat (zakres: 18; 44).

Co więcej zidentyfikowano badania porównujące biorównoważność dwóch komparatorów względem siebie (oktokog alfa vs turoktokog alfa):

- ⊕ badanie *Martinowitz 2011*, porównujące turoktokogu alfa (NovoEight[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]), w którym średni wiek chorych wynosił 24 lata (SD: 7,9) – do badania włączano chorych w wieku 12-55 lat.

Przedstawienie wyników tego badania w ramach niniejszej analizy umożliwia porównanie względem siebie dwóch komparatorów wybranych dla PUP (lek Advate[®] vs NovoEight[®]). Uznano to za istotne, ponieważ na etapie przeszukiwania baz badań klinicznych nie odnaleziono żadnych danych dla turoktokogu alfa w populacji docelowej, tak więc wyniki tego badania stanowią jedyną podstawę do pośredniego wnioskowania o porównywalnej skuteczności moroktokogu alfa względem turoktokogu alfa (na podstawie tego badania oraz badań porównujących biorównoważność BDDrFVIII i oktokogu alfa).

Pomimo, iż populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby młode (do ukończenia 26. roku życia), zróżnicowany wiek chorych uczestniczących w powyższych badaniach nie stanowi ograniczenia w analizie. Jak wskazują wytyczne EMA z 2010 roku dotyczące przeprowadzania badań biorównoważności leków, ocenę tę należy przeprowadzać na osobach dorosłych.

3.10.1. Ocena biorównoważności moroktokogu alfa względem produktu leczniczego Advate[®]

W badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Di Paola 2007* w ramach analizy biorównoważności moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]) oceniano następujące punkty końcowe, na podstawie których, wg EMA oraz FDA [9, 11], jest możliwe stwierdzenie biorównoważności leków:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞);
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t);
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) – badanie *Di Paola 2007*.

Różnice między terapiami wyznaczano za pomocą stosunków średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów. Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdowało się w przedziale 80-125%.

Przykładowo, dla punktu końcowego AUC_∞, stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych moroktokogu alfa do produktu Advate[®] (referencja) wyniósł 103,7% (90% CI: 95,3; 112,8). Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o biorównoważności obydwu leków.

Czas trwania fazy *cross-over*, dla oceny biorównoważności w badaniu *Recht 2009 – 310* wynosił 28 dni, a w badaniu *Di Paola 2007* – 14 dni, w ramach których chory otrzymał pojedynczą dawkę BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) lub odpowiednio BDDrFVIII (ReFacto[®]), a następnie po co najmniej 3-dniowym okresie wymywania – pojedynczą dawkę rFVIII (lek Advate[®]) – lub odwrotnie.

Wyniki w badaniu *Recht 2009 – 310* oceniano w centralnym laboratorium, natomiast do analizy dodatkowo włączono wyniki tego badania zawarte w raporcie *EMA 2009*, w którym przedstawiono dane ocenione również przez laboratorium producenta.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1.1. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞)

W badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Di Paola 2007* podano średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności). W pierwszym z wymienionych badań wyniosło ono dla grupy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) 14,7 IU*h/ml, a dla rFVIII 16,5 IU*h/ml, natomiast w badaniu *Di Paola 2007* wynosiło 14,4 IU*h/ml dla grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz 13,8 IU*h/ml dla rFVIII.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego uznano biorównoważność obydwu form moroktokogu alfa względem leku Advate[®], (90% CI dla stosunku średnich geometrycznych mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞), na podstawie oceny centralnego laboratorium, w badaniu *Recht 2009 – 310*

BDDrFVIII (ReFacto AF [®])		rFVIII (Advate [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
14,7 (6,1)*	30	16,5 (6,3)	30	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC _∞)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
88,0 (81,6; 94,8)	30	100 (referencja)	30	

*na podstawie oceny wyników przeprowadzonej przez laboratorium producenta (dane z raportu *EMA 2009*), wartość średnia dla BDDrFVIII wynosiła 13,5 IU*h/ml (SD: 5,6), a dla rFVIII 11,9 IU*h/ml (SD: 4,5). Nie wpłynęło to na ocenę biorównoważności leków – stosunek średnich geometrycznych AUC_∞ wynosił 112% (90% CI: 103; 122)

Tabela 9.
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞) w badaniu *Di Paola 2007*

BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
14,4 (4,8)	17	13,8 (4,2)	17	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC _∞)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
103,7 (95,3; 112,8)	17	100 (referencja)	17	

3.10.1.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego, AUC_t)

W ocenianych badaniach podano również średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego).

AUC_t w badaniu *Recht 2009 – 310* dla grupy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) wyniosło 13,8 IU*h/ml, natomiast dla rFVIII 15,0 IU*h/ml. W badaniu *Di Paola 2007* wyniki były zbliżone i wynosiły 13,3 IU*h/ml dla grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz 12,7 IU*h/ml dla rFVIII.

Na podstawie uzyskanego stosunku średnich geometrycznych, stwierdzono biorównoważność w odniesieniu do wyników otrzymanych w obydwóch badaniach (90% CI mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 10.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego, AUC_t), na podstawie oceny centralnego laboratorium, w badaniu *Recht 2009 – 310*

BDDrFVIII (ReFacto AF [®])		rFVIII (Advate [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
13,8 (5,7)	30	15,0 (5,4)	30	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego, AUC _t)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
89,8 (83,3; 96,9)	30	100 (referencja)	30	

*na podstawie oceny wyników przeprowadzonej przez laboratorium producenta (dane z raportu *EMA 2009*), wartość średnia dla BDDrFVIII wynosiła 12,7 IU*h/ml (SD: 5,2), a dla rFVIII 10,8 IU*h/ml (SD: 3,8). Nie wpłynęło to na ocenę biorównoważności leków – stosunek średnich geometrycznych AUC_t wynosił 114% (90% CI: 105; 124)

Tabela 11.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego, AUC_t) w badaniu *Di Paola 2007*

BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
13,3 (4,0)	17	12,7 (3,7)	17	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzanego, AUC _t)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
104,8 (95,4; 115,2)	17	100 (referencja)	17	

3.10.1.3. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})

W badaniu analizowano maksymalne stężenie leku we krwi, które dla grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) wynosiło 1,11 IU/ml, natomiast dla komparatora 1,18 IU/ml.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego stwierdzono biorównoważność obydwu czynników rVIII.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu *Di Paola 2007*

BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU/ml]	N	Średnia (SD) [IU/ml]	N	
1,11 (0,17)	17	1,18 (0,25)	17	TAK
Stosunek średnich geometrycznych maksymalnego stężenie leku we krwi (C_{max})				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
95,8 (88,0; 104,3)	17	100 (referencja)	17	

3.10.2. Ocena biorównoważności moroktokogu alfa względem produktu leczniczego (Hemofil M[®])

W badaniu *Kessler 2005* oceniano biorównoważność moroktokogu alfa (ReFacto[®]) względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (preparat Hemofil M[®]), względem następujących punktów końcowych, na podstawie których, wg EMA oraz FDA [9, 11], jest możliwe stwierdzenie biorównoważności leków:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞});
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do 48h, AUC_{48h});
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}).

Ponieważ nie odnaleziono badania oceniającego biorównoważność BDDrFVIII względem leku Immunate[®], postanowiono przedstawić wyniki badania, w którym badaną interwencją oceniano względem innego pdFVIII – leku Hemofil M[®]. Wyniki tego porównania pozwalają na wnioskowanie o biorównoważności moroktokogu alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia mimo, że są obarczone ograniczeniem.

Różnice między terapiami wyznaczano za pomocą stosunków średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów. Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdowało się w przedziale 80-125%.

Faza *cross-over* dla oceny biorównoważności w badaniu *Kessler 2005* składała się z podania pojedynczej dawki BDDrFVIII (ReFacto[®]), a następnie po co najmniej 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki BDDrFVIII (ReFacto[®]) (w formie roztworu rozcieńczonego w jałowej wodzie do wstrzykiwań – aktywność otrzymanego roztworu wynosiła 106 IU/ml²³), następnie po 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki pdFVIII (Hemofil M[®]) – kolejność podawanych czynników była zmienna, w zależności od przypisania chorego do grupy. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie porównania BDDrFVIII (ReFacto[®]) przygotowywanego do podania w standardowy sposób względem pdFVIII (Hemofil M[®]). Średnia wieku chorych w badaniu wynosiła 26,3 lat (zakres: 18; 44).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.2.1. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞)

W badaniu *Kessler 2005* średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności) wyniosło dla grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) 22,2 IU*h/ml, a dla pdFVIII (Hemofil M[®]) 18,8 IU*h/ml.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego uznano biorównoważność moroktokogu alfa względem leku Hemofil M[®], (90% CI dla stosunku średnich geometrycznych mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

²³ Standardowym sposobem przygotowywania BDDrFVIII (ReFacto[®]) do infuzji zalecanym w *ChPL ReFacto AF[®]*, jest rozcieńczenie leku w 4 ml 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu i otrzymanie roztworu o aktywności 125 IU/ml

Tabela 13.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞) w badaniu Kessler 2005

BDDrFVIII (ReFacto [®])		pdFVIII (Hemofil M [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
22,2 (6,9)	18	18,8 (4,7)	18	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC _∞)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
116 (110; 122)	18	100 (referencja)	18	

3.10.2.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do 48h, AUC_{48h})

Wartość parametru AUC_{48h} w badaniu Kessler 2005 dla grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) wyniosła 19,5 IU*h/ml, natomiast dla pdFVIII 17,0 IU*h/ml.

Na podstawie uzyskanego stosunku średnich geometrycznych, stwierdzono biorównoważność BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem pdFVIII (Hemofil M[®]) – 90% CI mieści się w granicach 80-125%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do 48h, AUC_{48h}) w badaniu Kessler 2005

BDDrFVIII (ReFacto [®])		pdFVIII (Hemofil M [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
19,5 (5,0)	18	17,0 (3,6)	18	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC _t)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
114 (108; 119)	18	100 (referencja)	18	

3.10.2.3. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})

W badaniu analizowano również maksymalne stężenie leku we krwi, które dla grupy badanej wynosiło 1,23 IU/ml, natomiast dla kontrolnej 1,16 IU/ml.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego stwierdzono biorównoważność moroktokogu alfa względem czynnika osoczopochodnego.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu *Kessler 2005*

BDDrFVIII (ReFacto [®])		pdFVIII (Hemofil M [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU/ml]	N	Średnia (SD) [IU/ml]	N	
1,23 (0,19)	18	1,16 (0,15)	18	TAK
Stosunek średnich geometrycznych maksymalnego stężenie leku we krwi (C_{max})				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
105 (101, 109)	18	100 (referencja)	18	

3.10.3. Ocena biorównoważności leku NovoEight[®] względem produktu leczniczego Advate[®]

W badaniu *Martinowitz 2011* w ramach analizy biorównoważności turoktokogu alfa (NovoEight[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]) oceniano następujące punkty końcowe, na podstawie których, wg EMA oraz FDA [9, 11], jest możliwe stwierdzenie biorównoważności leków:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞});
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t);
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}).

Różnice między terapiami wyznaczano za pomocą stosunków średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów. Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdowało się w przedziale 80-125%.

Ocenę biorównoważności w badaniu *Martinowitz 2011* przeprowadzano na podstawie pomiarów uzyskanych w wyniku podawania chorym pojedynczych dawek badanych preparatów. Okres wymywania przed podaniem każdego z czynników musiał wynosić 4 dni.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.3.1. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞)

W badaniu *Martinowitz 2011* podano średnie wyniki dla pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności). Dla rFVIII (Advate[®]) wyniosła 13,03 IU*h/ml, a dla rFVIII (NovoEight[®]): 12,97 IU*h/ml.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego stwierdzono biorównoważność obydwu analizowanych preparatów względem siebie (90% CI dla stosunku średnich geometrycznych mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 16.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞), w badaniu *Martinowitz 2011*

rFVIII (Advate [®])		rFVIII (NovoEight [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
13,03 (4,25)	20	12,97 (3,48)	20	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC _∞)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
0,9849 (0,9227; 1,0513)	20	100 (referencja)	20	

3.10.3.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t)

Średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego) wyniosło w badaniu dla oktokogu alfa 12,15 IU*h/ml, natomiast dla turoktokogu alfa 12,09 IU*h/ml.

Na podstawie uzyskanego stosunku średnich geometrycznych, stwierdzono biorównoważność w odniesieniu do otrzymanych wyników (90% CI mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t), w badaniu *Martinowitz 2011*

rFVIII (Advate [®])		rFVIII (NovoEight [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
12,15 (3,29)	20	12,09 (2,66)	20	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t)				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
0,9854 (0,09231; 1,0519)	20	100 (referencja)	20	

3.10.3.3. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})

W badaniu analizowano maksymalne stężenie leku we krwi, które dla oktokogu alfa wynosiło 1,02 IU/ml, natomiast dla turoktokogu alfa 0,99 IU/ml.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego ustwierdzono biorównoważność obydwu rekombinowanych czynników VIII.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu *Martinowitz 2011*

rFVIII (Advate [®])		rFVIII (NovoEight [®])		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU/ml]	N	Średnia (SD) [IU/ml]	N	
1,02 (0,13)	20	0,99 (0,15)	20	TAK
Stosunek średnich geometrycznych maksymalnego stężenie leku we krwi (C_{max})				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
1,0139 (0,9498; 1,0823)	20	100 (referencja)	20	

3.11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: moduł 1 – chorzy do 18. roku życia (populacja pediatryczna)

Populacja PUP

W populacji chorych uprzednio nieleczonych (PUP), stanowiących najmłodszą podgrupę wiekową w analizowanym problemie zdrowotnym, odnaleziono jedno badanie eksperymentalne dla moroktokogu alfa umożliwiające ocenę skuteczności na podstawie istotnego klinicznie punktu końcowego – występowania epizodów krwawień (badanie *Courter*

2001a). Natomiast nie odnaleziono w tej populacji badań umożliwiających porównanie lub zestawienie wyników skuteczności interwencji badanej względem wybranych komparatorów.

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono 2 obserwacyjne badania *Collins 2014* i *RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a*), bezpośrednio porównujące BDDrFVIII (preparat ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem jednego z komparatorów (preparat Advate[®]). W obu badaniach oceniano częstość występowania inhibitora FVIII, stanowiącego jedno z poważniejszych powikłań terapii.

Populacja PTP

W subpopulacji chorych uprzednio leczonych (PTP), odnaleziono badania umożliwiające wykonanie zestawienia wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa na podstawie następujących badań:

- ⊗ dla BDDrFVIII – ocena skuteczności i bezpieczeństwa (badania obserwacyjne):
 - ⊗ badanie *Petrini 2009* – wyniki dla 22 chorych z populacji pediatrycznej;
 - ⊗ badanie *Rea 2009*;
- ⊗ dla BDDrFVIII – ocena bezpieczeństwa (badania eksperymentalne):
 - ⊗ badanie *Recht 2009 – 310*: wyniki dla podgrupy chorych w wieku <17. r.ż.;
 - ⊗ badanie *Recht 2009 – 306*: wyniki dla podgrupy chorych w wieku <17. r.ż.;
- ⊗ dla pdFVIII (lek Immunate[®]) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa (badanie eksperymentalne):
 - ⊗ badanie *Nemes 2008*.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych rozdziałach w podziale na wcześniejszą ekspozycję na FVIII.

3.11.1. Populacja PUP (chorzy uprzednio nieleczeni)

3.11.1.1. Ocena skuteczności moroktokogu alfa – badanie jednoramienne

Do analizy włączano tylko jedno badanie – *Courter 2001a*, w którym analizowano podgrupę chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne. Średnia wieku wszystkich chorych w badaniu wynosiła 10 miesięcy.

Skuteczność została oceniona względem występowania epizodów krwawień:

- ⊗ roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR);

- * średnia liczba epizodów krwawień;
- * częstość występowania epizodów krwawień.

Nie odnaleziono danych z badań jednoramiennych dla komparatorów w populacji uprzednio nieleczonych chorych do 18. roku życia.

Wyniki przedstawiono poniżej.

3.11.1.1.1 Epizody krwawień

Roczny wskaźnik epizodów krwawień

Średnia częstość występowania epizodów krwawień w ujęciu rocznym (ABR) podczas ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto[®]) wynosiła 4.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 19.
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)

Badanie (publikacja)	Leczenie	OBS	Podgrupa	Średnia	N
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)					
<i>Courter 2001a</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	12 miesięcy	Ogółem	4	27
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

Średnia liczba epizodów krwawień

Podczas ocenianej terapii profilaktycznej zaobserwowano średnio 5 epizodów krwawienia w analizowanej grupie chorych, w czasie 315 dni ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto[®]).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Średnia liczba epizodów krwawień

Badanie (publikacja)	Leczenie	OBS, średnia	Podgrupa	Średnia	N
Średnia liczba epizodów krwawień					
<i>Courter 2001a</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	45 tyg. (około 10,4 mies.)	Ogółem	5	27
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

Częstość występowania epizodów krwawień

Krwawienia raportowano u 85,2% chorych poddanych leczeniu profilaktycznemu BDDrFVIII (ReFacto[®]) podczas 315 dni ekspozycji na lek.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania epizodów krwawień

Badanie (publikacja)	Leczenie	OBS, średnia	Podgrupa	n* (%)	N
Epizody krwawień					
<i>Courter 2001a</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	45 tyg. (około 10,4 mies.)	Ogółem	23 (85,2)	27
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*n – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

3.11.1.2. Ocena bezpieczeństwa moroktokogu alfa względem leku Advate[®] – porównanie bezpośrednie

Profil bezpieczeństwa BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) w porównaniu z rFVIII (Advate[®]) został oceniony na podstawie 2 badań retrospektywnych, obserwacyjnych, w których populację stanowiły dzieci leczone różnymi preparatami czynnika VIII:

- ⊗ badanie *Collins 2014*;
- ⊗ badanie *RODIN/PedNet* (publikacja *Gouw 2013a*).

Analizę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ ryzyko występowania inhibitora czynnika VIII;
- ⊗ częstość występowania inhibitora czynnika VIII;
- ⊗ szczytowe miano inhibitora czynnika VIII.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki należy traktować z ostrożnością, ze względu na niską liczebność chorych stosujących BDDrFVIII (ReFacto AF[®]: N=44, ReFacto[®]: N=52 i N=77), w porównaniu z rFVIII (Advate[®]: N=172 i N=157).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1.2.1 Ryzyko występowania inhibitora

Na podstawie danych zawartych w publikacji *Collins 2014*, w odniesieniu do ryzyka występowania inhibitora FVIII u chorych, istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano na podstawie porównania BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) z rFVIII (Advate[®]). Wartość parametru HR wynosiła 1,95 (a po uwzględnieniu czynników prognostycznych HR=2,63), co świadczy o istotnie częstszym występowaniu inhibitora u chorych otrzymujących lek ReFacto AF[®]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż istotnych różnic między grupami nie stwierdzono porównując ryzyko występowania inhibitora u chorych otrzymujących BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem komparatora zarówno w badaniu *Collins 2014* jak i badaniu *RODIN/PedNet*, a co najważniejsze także oceniając ryzyko występowania inhibitora wyłącznie o wysokim mianie (≥ 5 BU), zarówno w przypadku porównania BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) z rFVIII (Advate[®]).

Według informacji zawartej w *ChPL Advate[®]* oraz *ChPL ReFacto AF[®]*, ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, a także od innych czynników genetycznych i środowiskowych. Natomiast wg wytycznych EMA z 2015 roku (odnoszących się do przeprowadzania badań klinicznych dla czynników krzepnięcia VIII), czas ekspozycji na lek w ocenie ryzyka wystąpienia inhibitora u wcześniej nieleczonych chorych <12. roku życia powinien wynosić 50 dni [10]. W badaniu *Collins 2014* jako kryterium włączenia do badania nie określono minimalnego czasu ekspozycji na lek, a podano jedynie informację na temat jego długości w grupie chorych, u których wystąpił inhibitor (9 dni dla BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz 17,5 dnia dla rFVIII (Advate[®]). Danymi na temat minimalnego czasu ekspozycji na lek dysponowano jedynie w odniesieniu do 88 chorych, którzy uczestniczyli jednocześnie w badaniu *RODIN/PedNet* (w tym 48 w grupie rFVIII (Advate[®]), 12 chorych w grupie BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz 5 chorych w grupie BDDrFVIII (ReFacto AF[®])) – chorzy w tym badaniu byli obserwowani do 75 ED lub do momentu wystąpienia inhibitora.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas ekspozycji na lek w populacji ogółem był wystarczający (zgodnie z wytycznymi EMA 2015).

Dlatego też, w opinii analityków, na podstawie dostępnych danych wnioskować można wyłącznie, iż inhibitor w grupie badanej występował w krótszym okresie czasu od rozpoczęcia przyjmowania czynnika VIII względem grupy kontrolnej. Natomiast z uwagi na brak wystarczających danych odnoszących się do czasu ekspozycji na lek u wszystkich

analizowanych chorych (zarówno tych, u których wystąpił oraz nie wystąpił oceniany punkt końcowy), niemożliwe było stwierdzenie czy czas ten był odpowiednio długi, umożliwiając zidentyfikowanie przyczyny wystąpienia znamiennej statystycznie różnicy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) z rFVIII (Advate[®]).

Co więcej, w raporcie dla leku ReFacto AF[®] wydanym przez EMA w 2009 roku, podano, że w opinii Komisji dostępne dane kliniczne nie wskazują na wzrost ryzyka pojawienia się inhibitora u chorych otrzymujących moroktokog alfa względem innych rFVIII (w tym lek Advate[®]) [37].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.

Ryzyko występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		BDDrFVIII (ReFacto AF [®])		rFVIII (Advate [®])		HR (95% CI)	IS	HR (95% CI) dostosowany*	IS
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]**	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]***	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N				
Obecność inhibitora FVIII										
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	15 (34,1) [21,9; 48,9]	44	42 (24,4) [18,6; 31,4]	172	1,95 (1,08; 3,52)	TAK p=0,03	2,63 (1,26; 5,47)	TAK p=0,01
Wysokie miano inhibitora FVIII (≥5 BU)										
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	3 (6,8) [2,3; 18,2]	44	19 (11,0) [7,2; 16,6]	172	0,87 (0,26; 2,94)	NIE p=0,82	1,28 (0,33; 5,00)	NIE p=0,72
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

* dostosowany względem czynników prognostycznych: grupa etniczna, wiek podczas pierwszej terapii FVIII, rok w którym po raz pierwszy zastosowano FVIII, ośrodek w którym zastosowano pierwszą terapię, przypadki hemofilii w rodzinie, występowanie inhibitora FVIII w rodzinie, intensywna pierwsza terapia, genotyp FVIII (niskiego ryzyka vs wysokiego ryzyka)

** czas podano dla 15 chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora

*** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

Tabela 23.
Ryzyko występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		HR (95% CI)	IS	HR (95% CI) dostosowany*	IS
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]**	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]***	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N				
Obecność inhibitora FVIII										
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto[®]):</u> 28,5 (19,0; 55,8) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	12 (23,1) [13,7; 36,1]	52	42 (24,4) [18,6; 31,4]	172	0,93 (0,49; 1,77)	NIE p=0,83	0,79 (0,36; 1,73)	NIE p=0,55
<i>RODIN/PedNet (Gouw 2013a)</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto[®]):</u> 18,5 (8,0; 26,3) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora	23 (29,9)	77	41 (26,1)	157	1,00 0,60; 1,65)	NIE p=0,99	1,01 (0,60; 1,70)	NIE p=0,97
Wysokie miano inhibitora FVIII (≥5 BU)										
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto[®]):</u> 28,5 (19,0; 55,8) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	10 (19,2) [10,8; 31,9]	52	19 (11,0) [7,2; 16,6]	172	1,70 (0,79; 3,65)	NIE p=0,18	1,52 (0,57; 4,04)	NIE p=0,40
<i>RODIN/PedNet (Gouw 2013a)</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto[®]):</u> 18,5 (8,0; 26,3) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora	13 (16,9)	77	25 (15,9)	157	0,93 (0,48; 1,79)	NIE p=0,82	0,97 (0,49; 1,91)	NIE p=0,92
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

* dostosowany względem czynników prognostycznych: grupa etniczna, wiek podczas pierwszej terapii FVIII, rok w którym po raz pierwszy zastosowano FVIII, ośrodek w którym zastosowano pierwszą terapię, przypadki hemofilii w rodzinie, występowanie inhibitora FVIII w rodzinie, intensywna pierwsza terapia, genotyp FVIII (niskiego ryzyka vs wysokiego ryzyka)

** w badaniu *Collins 2014* – czas podano dla 10 chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora

*** w badaniu *Collins 2014* – czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

3.11.1.2.2 Częstość występowania inhibitora

Wyniki dotyczące częstości występowania inhibitora czynnika VIII wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między chorymi stosującymi BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) lub BDDrFVIII (ReFacto[®]), a chorymi leczonymi rFVIII (Advate[®]) zarówno w badaniu *Collins 2014* jak i *RODIN/PedNet*. Różnica dotyczyła jedynie występowania niskiego miana inhibitorów (<5 BU), które w grupie chorych leczonych BDDrFVIII (ReFacto[®]) raportowano istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu do grupy kontrolnej. Obecność inhibitora łącznie odnotowano u 23-34% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono tabelach poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		BDDrFVIII (ReFacto AF [®])		rFVIII (Advate [®])		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	Czas ekspozycji na lek, mediana (IQR) [dni]*	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**	n (%)	N	n (%)	N			
Obecność inhibitora FVIII									
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	15 (34,1)	44	42 (24,4)	172	1,60 (0,78; 3,27)	0,10 (-0,06; 0,25)	NIE
Wysokie miano inhibitora FVIII (≥5 BU)									
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	3 (6,8)	44	19 (11,0)	172	0,59 (0,17; 2,09)	-0,04 (-0,13; 0,05)	NIE
Niskie miano inhibitora FVIII (<5 BU)									
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	12 (27,3)	44	23 (13,4)	172	2,43 (1,10; 5,38)	0,14 (-0,002; 0,28)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

* czas podano dla 15 chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora

** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

Tabela 25.
Częstość występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		Podgrupa	BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	Czas ekspozycji na lek, mediana (IQR) [dni]*	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**		n (%)	N	n (%)	N				
Obecność inhibitora FVIII											
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®]): 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII (Advate [®]): 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	Chorzy ogółem	12 (23,1)	52	42 (24,4)	172	0,93 (0,45; 1,93)	-0,01 (-0,14; 0,12)	n/d	NIE
			Chorzy z badania RODIN/PedNet	5 (41,7)	12	13 (27,1)	48	1,92 (0,52; 7,14)	0,15 (-0,16; 0,45)	n/d	NIE
<i>RODIN/PedNet (Gouw 2013a)</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®]): 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII (Advate [®]): 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora	Chorzy ogółem	23 (29,9)	77	41 (26,1)	157	1,21 (0,66; 2,20)	0,04 (-0,09; 0,16)	n/d	NIE
Wysokie miano inhibitora FVIII (≥5 BU)											
<i>Collins 2014</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®]): 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII (Advate [®]): 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	Chorzy ogółem	10 (19,2)	52	19 (11,0)	172	1,92 (0,83; 4,43)	0,08 (-0,04; 0,20)	n/d	NIE
			Chorzy z badania RODIN/PedNet	4 (33,3)	12	5 (10,4)	48	4,30 (0,94; 19,58)	0,23 (-0,05; 0,51)	n/d	NIE
<i>RODIN/PedNet (Gouw 2013a)</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®]): 18,5 (8,0; 26,3) rFVIII (Advate [®]): 17,0 (9,8; 25,3)	obserwacja przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora	Chorzy ogółem	13 (16,9)	77	25 (15,9)	157	1,07 (0,51; 2,23)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS		Podgrupa	BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	Czas ekspozycji na lek, mediana (IQR) [dni]*	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**		n (%)	N	n (%)	N				
Niskie miano inhibitora FVIII (<5 BU)											
Collins 2014	BDDrFVIII (ReFacto [®]): 28,5 (19,0; 55,8) rFVIII (Advate [®]): 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	Chorzy ogółem	2 (3,8)	52	23 (13,4)	172	0,26 (0,06; 1,14)	-0,10 (-0,17; -0,02)	10 (5; 50)	TAK
			Chorzy z badania RODIN/PedNet	1 (8,3)	12	8 (16,7)	48	0,45 (0,05; 4,03)	-0,08 (-0,27; 0,11)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna											

* czas podano dla 10 chorych ogółem z grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz dla 40 chorych ogółem z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora. W badaniu RODIN/PedNet obserwowano chorych przez co najmniej 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora

** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

3.11.1.2.3 Szczytowe miano inhibitora

W porównaniu do rFVIII (Advate[®]), którego mediana dla szczytowego miana inhibitora czynnika VIII u chorych wynosiła 4,7 BU, BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) charakteryzowała niższa (2,8 BU), a BDDrFVIII (ReFacto[®]) znacznie wyższa wartość tego parametru (24,6 BU).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Szczytowe miano inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		BDDrFVIII (ReFacto AF [®])		rFVIII (Advate [®])		Różnica median
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]*	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**	mediana (IQR) [BU]	N	mediana (IQR) [BU]	N	
Szczytowe miano inhibitora FVIII							
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto AF[®]):</u> 9,0 (7,0; 16,0) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	2,8 (1,1; 4,9)	44	4,7 (1,0; 19,5)	172	-1,9
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

* czas podano dla 15 chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora

** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

Tabela 27.
Szczytowe miano inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem rFVIII (Advate[®])

Badanie (publikacja)	OBS		BDDrFVIII (ReFacto [®])		rFVIII (Advate [®])		Różnica median
	Czas ekspozycji na lek (IQR) [dni]*	Czas od rozpoczęcia leczenia (IQR) [miesiące]**	mediana (IQR) [BU]	N	mediana (IQR) [BU]	N	
Szczytowe miano inhibitora FVIII							
<i>Collins 2014</i>	<u>BDDrFVIII (ReFacto[®]):</u> 28,5 (19,0; 55,8) <u>rFVIII (Advate[®]):</u> 17,5 (10,3; 27,8)	7,4 (3,4; 13,0)	24,6 (5,3; 90,5)	52	4,7 (1,0; 19,5)	172	19,9
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

* czas podano dla 10 chorych z grupy BDDrFVIII (ReFacto[®]) oraz dla 40 chorych z grupy rFVIII (Advate[®]), u których stwierdzono obecność inhibitora

** czas od rozpoczęcia leczenia stanowi surogat względem czasu ekspozycji na lek, jednak jego prezentacja była konieczna, ponieważ czas ekspozycji nie był dostępny dla wszystkich chorych; czas od rozpoczęcia leczenia podano jedynie dla grupy przyjmującej rFVIII (Advate[®]), należy mieć więc na uwadze, że może się on różnić od tego czasu dla grupy przyjmującej BDDrFVIII (ReFacto[®]) (dla wszystkich grup uczestniczących w badaniu czas od rozpoczęcia badania do zdiagnozowania inhibitora wynosił 7,8 (3,3; 13,5) miesiąca)

3.11.2. Populacja PTP (chorzy uprzednio leczeni) – zestawienie badań jednoramiennych

3.11.2.1. Ocena skuteczności moroktokogu alfa względem pdFVIII

Skuteczność moroktokogu alfa względem preparatu osoczopochodnego (lek Immunate[®]) w grupie chorych wcześniej leczonych, oceniano na podstawie zestawienia badań jednoramiennych *Petrini 2009*, *Rea 2009* (obserwacyjne badania dla moroktokogu alfa) oraz *Nemes 2008* (eksperymentalne badanie dla komparatora). Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ epizody krwawień;
- ⊗ absencja w szkole/pracy.

Z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych dowodów naukowych postanowiono przedstawić wszystkie dostępne wyniki dla obydwu interwencji w analizowanym wskazaniu. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla interwencji badanej oraz komparatora, mające bardziej charakter poglądowy niż porównawczy, dlatego też wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone. Interpretacja wyników jest ograniczona również z uwagi na zróżnicowany okres obserwacji (4,1 mies. w badaniu *Nemes 2008*, około 24 mies. w badaniu *Petrini 2009* oraz około 30 mies. w badaniu *Rea 2009*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.2.1.1 Epizody krwawień

W badaniu *Rea 2009* mediana ABR u uprzednio leczonych chorych otrzymujących moroktokog alfa wyniosła 6 krwawień/rok. W odnalezionym badaniu dla komparatora (*Nemes 2008*) nie przedstawiono wyników tego wskaźnika. Podano jedynie, iż maksymalna miesięczna liczba epizodów krwawień wynosiła 10 i dotyczyła ona 1 z 22 analizowanych chorych. W badaniu tym podano informację, iż w czasie 4,1-miesięcznego okresu obserwacji nie raportowano u chorych krwawień zagrażających życiu lub sprawności kończyn.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28.
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)

Badanie	Leczenie	OBS	Podgrupa	Mediana (zakres)	N
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)					
<i>Rea 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	30 mies.	Populacja pediatryczna	6 (0; 24)	15
Miesięczny wskaźnik epizodów krwawień					
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	1 mies.	Populacja pediatryczna	10*	22
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*maksymalna liczba epizodów krwawień raportowana u 1 chorego w wieku 13 lat, w tym 6 wystąpiło z nieznaną przyczyną, 3 krwawienia uznano za spontaniczne oraz 1 krwawienie za związane z przeprowadzanym zabiegiem. Chory otrzymywał leczenie profilaktyczne w dawce 35-40 IU/kg, 2-3 razy na tydzień przez 4 miesiące. U chorego stwierdzono artropatię. Chory był poddany leczeniu na żądanie 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Tabela 29.
Epizody krwawień

Badanie	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Krwawienia zagrażające życiu / sprawności kończyn							
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47 (17; 76) dni	4,1 (0,1; 5,2) mies.	Krwawienia zagrażające życiu/ sprawności kończyn	Populacja pediatryczna	0 (0,0)	22
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.11.2.1.2 Absencja w szkole/pracy

W badaniu *Petrini 2009* u 50% chorych nie raportowano absencji w pracy rodziców/opiekunów chorych dzieci <12. roku życia, związanej z wystąpieniem epizodów krwawienia, w czasie około 2-letniego okresu obserwacji. Absencję trwającą 1-4 dni raportowano natomiast w przypadku pozostałych 50% rodziców lub opiekunów chorych dzieci.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Absencja w pracy związana z wystąpieniem epizodu krwawienia u chorego

Badanie	Leczenie	OBS, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Absencja w pracy rodzica/opiekuna związana z wystąpieniem epizodu krwawienia u chorego						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII	737 (89; 1121)* dni	Chorzy <12. r.ż.	Liczba dni	0	6 (50,0)

Badanie	Leczenie	OBS, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N	
	(ReFacto [®])	(około 24 mies.)		nieobecności	1-4	6 (50,0)	12
					5-10	0 (0,0)	12
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

3.11.2.2. Ocena bezpieczeństwa moroktokogu alfa względem pdFVIII

Ocenę profilu bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej uprzednio leczonych chorych przedstawiono również w formie zestawienia badań jednoramiennych: *Petrini 2009*, *Rea 2009*, *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* (badania dla moroktokogu alfa) oraz *Nemes 2008* (badanie dla pdFVIII) w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania inhibitora.

W celu jak najszerszego przedstawienia dostępnych danych klinicznych związanych z profilem bezpieczeństwa, przedstawiono wszystkie wyniki dla obydwu ocenianych interwencji.

Podobnie jak w ocenie skuteczności należy zauważyć, iż interpretacja poniższych wyników jest ograniczona i może mieć wyłącznie charakter poglądowy, z uwagi zarówno na sposób przeprowadzanej analizy – zestawienie badań jednoramiennych, jak i m.in. na zróżnicowany czas ekspozycji na lek (47 dni w badaniu *Nemes 2008*, 76 dni w badaniu *Recht 2009 – 310*, 56-60 dni w badaniu *Recht 2009 – 306*). W badaniu *Petrini 2009* oraz w badaniu *Rea 2009* nie podano czasu ekspozycji na lek – OBS wynosił odpowiednio około 24 mies. oraz 30 mies.). W badaniu *Nemes 2008* OBS wynosił 4,1 mies., a w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* OBS dla populacji ogółem wynosił około 7,9 mies. oraz 5,2 mies., dlatego też można przypuszczać, iż czas ekspozycji na lek w badaniach *Petrini 2009* oraz *Rea 2009* był dłuższy. Niemniej jednak należy pamiętać, iż hemofilia A zaliczana jest do chorób rzadkich, dlatego do analizy włączono wszystkie dostępne dane, a ich jakość może być zróżnicowana.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.2.2.1 Zgony

Zarówno w badaniu *Recht 2009 – 310*, jak i w badaniu *Nemes 2008* nie raportowano zgonów u chorych otrzymujących odpowiednio BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz pdFVIII (Immunate[®]).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	n (%)	N
Zgony					
<i>Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92)* dni	Populacja pediatryczna	0 (0,0)	18**
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47*** (17; 76) dni	Populacja pediatryczna	0 (0,0)	22
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=94 chorych)

**chorzy w wieku poniżej 17 lat

***średnia

3.11.2.2.2 Działania niepożądane

Na podstawie danych z badań *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych, takich jak: reakcje alergiczne związane ze stosowaniem moroktokogu alfa. W badaniu *Nemes 2008*, u chorych stosujących pdFVIII w ramach profilaktyki, nie raportowano ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Działania niepożądane						
Ciężkie działania niepożądane						
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47# (17; 76) dni	Populacja pediatryczna	Ciężkie działania niepożądane	0 (0,0)	22
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92)* dni	Dzieci w wieku <17 lat	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	18
<i>Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	60 (48; 114) dni			0 (0,0)	49

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=94 chorych)

3.11.2.2.3 Zdarzenia niepożądane

Wśród dzieci leczonych profilaktycznie za pomocą moroktokogu alfa, ciężkie hospitalizacje odnotowano w badaniu *Petrini 2009* u 11,1% chorych. W badaniu *Recht 2009 – 310* zdarzenia niepożądane raportowano jedynie u 5,6% chorych z populacji <17. r.ż.

W badaniu *Recht 2009 – 306* odnaleziono dane wyłącznie na temat zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 10% chorych oraz z co najmniej dwukrotnie większą częstością niż w podgrupie chorych dorosłych. Zdarzenia te przedstawiono osobno dla chorych w wieku 6-11 lat oraz 12-16 lat. W grupach tych najczęściej raportowano występowanie zakażeń (34% w grupie 12-16 lat), wymiotów i gorączki (po 28,6% w grupie 6-11 lat), zapalenia gardła (28,6% w grupie 12-16 lat) oraz nudności, kataru i zwiększenia częstości kaszlu (po 21,4% w grupie 6-11 lat).

W badaniu dla komparatora (badanie *Nemes 2008*), w grupie chorych <18. r.ż. stwierdzono wystąpienie łącznie 34 zdarzeń niepożądanych, jednakże nie podano informacji u ilu chorych łącznie zdarzenia te wystąpiły. Raportowano natomiast 1 zdarzenie niepożądane, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem.

Poszczególne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Procedury medyczne i chirurgiczne						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Populacja pediatryczna	Hospitalizacja	3 (11,1)**	27
Zdarzenia niepożądane						
<i>Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92)*** dni	Dzieci w wieku <17 lat	Zdarzenia niepożądane ogółem	1 (5,6)	18

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Nemes 2008	pdFVIII (Immunate [®])	47 [#] (17; 76) dni	Populacja pediatryczna	Prawdopodobnie związane z leczeniem	1 (4,5) [^]	22
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	60 (48; 114) dni	Dzieci w wieku 12-16 lat	Zakażenia	12 (34,3) ^{^^}	35
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	56 (51; 88) dni	Dzieci w wieku 6-11 lat	Katar	3 (21,4) ^{^^}	14
		56 (51; 88) dni	Dzieci w wieku 6-11 lat	Zapalenie gardła	2 (14,3) ^{^^}	14
		60 (48; 114) dni	Dzieci w wieku 12-16 lat		10 (28,6) ^{^^}	35
		56 (51; 88) dni	Dzieci w wieku 6-11 lat	Zwiększenie częstości kaszlu	3 (21,4) ^{^^}	14
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	60 (48; 114) dni	Dzieci w wieku 12-16 lat	Ból pleców	5 (14,3) ^{^^}	35
Zaburzenia żołądka i jelit						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	60 (48; 114) dni	Dzieci w wieku 12-16 lat	Biegunka	5 (14,3) ^{^^}	35
		56 (51; 88) dni	Dzieci w wieku 6-11 lat	Ból brzucha	2 (14,3) ^{^^}	14
			Dzieci w wieku 6-11 lat	Nudności	3 (21,4) ^{^^}	14
			Dzieci w wieku 6-11 lat	Wymioty	4 (28,6) ^{^^}	14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	56 (51; 88) dni	Dzieci w wieku 6-11 lat	Gorączka	4 (28,6) ^{^^}	14
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

[#]Średnia

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

**w grupie 3 chorych raportowano 6 hospitalizacji (chorzy w wieku 5 miesięcy, 2 oraz 6 lat) – w wyniku krwawienia z jamy ustnej powstałego na skutek wypadku (2 zdarzenia), zakażenia związanego z usunięciem portu naczyniowego (1 zdarzenie), podejrzenia wadliwej zastawki (1 zdarzenie), wysokiej gorączki i podejrzenia sepsy (1 zdarzenie), planowanej wymiany portu naczyniowego (1 zdarzenie). W przypadku dwóch z ww. zdarzeń nie podjęto żadnych dodatkowych działań, natomiast w odniesieniu do krwawienia z jamy ustnej, podejrzenia wadliwej zastawki oraz wymiany portu naczyniowego

wymagana była zmiana dawkowania czynnika FVIII. W przypadku wszystkich chorych, nastąpiła całkowita poprawa / cofnięcie objawów.

***okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=94 chorych)

^w grupie chorych <18. r.ż. raportowano łącznie 34 zdarzenia niepożądane, jednakże nie podano informacji u ilu chorych łącznie zdarzenia te wystąpiły

^^zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych oraz z co najmniej dwukrotnie większą częstością niż w podgrupie chorych dorosłych.

3.11.2.2.4 Częstość występowania inhibitora

W badaniach oceniających populację pediatryczną wcześniej leczonych chorych, odnotowano 1 przypadek wystąpienia inhibitora u chorego otrzymującego leczenie profilaktyczne w postaci moroktokogu alfa. Miano inhibitora określono jako niskie, o charakterze przemijającym.

W grupie chorych otrzymujących pdFVIII nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia inhibitora.

Porównanie wyników pomiędzy grupami nie jest możliwe z uwagi na rozbieżne okresy obserwacji w badaniach. Ponadto czas ekspozycji na lek w badaniu dla pdFVIII był stosunkowo krótki i wynosił <50 dni (zgodnie z cytowanymi w poprzednim rozdziale wytycznymi EMA z 2015 roku, zaleca się aby minimalny czas ekspozycji na lek w ocenie występowania inhibitora wynosił 50 ED w przypadku chorych z populacji PUP <12. roku życia, natomiast u chorych uprzednio leczonych powinien wynosić co najmniej 100 ED).

Wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania inhibitora FVIII

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Podgrupa	n (%)	N
Obecność inhibitora FVIII						
<i>Rea 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto®)	b/d	30 (20; 54) mies.	Populacja pediatryczna	1 (3,0)*	33**
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate®)	47 (17; 76) dni	4,1 (b/d) mies.	Populacja pediatryczna	0 (0,0)	22
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*u chorego stwierdzono obecność inhibitora o niskim mianie (2,1 BU), o charakterze przemijającym; chory otrzymywał leczenie profilaktyczne co najmniej 3 mies.

**obecność inhibitora FVIII oceniano u wszystkich 33 chorych włączonych pierwotnie do badania

3.12. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: moduł 2 – chorzy w wieku 18-26 lat – populacja PTP

Przedział wiekowy 18-26 lat został wydzielony z uwagi na specyfikę tej grupy populacyjnej. Są to młodzi chorzy, których leczenie profilaktyczne nie jest już finansowane w ramach obowiązującego Programu lekowego *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, natomiast mogą oni być poddani profilaktyce w ramach Narodowego Programu Zdrowotnego. Niemniej jednak, jak zostało podkreślone w dokumencie APD [19], od kilku lat eksperci z Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (PCSH) [23] starają się o rozszerzenie leczenia w ramach ww. Programu lekowego dla tej grupy chorych. Na tę populację zwracana jest szczególna uwaga, ponieważ chorzy ci stanowią bardzo aktywną grupę osób uczących się oraz podejmujących pierwsze prace zawodowe.

Pomimo, iż ta grupa populacyjna jest istotna z perspektywy omawianego problemu zdrowotnego, chorzy w tak określonym przedziale wiekowym nie stanowią grupy docelowej w badaniach klinicznych. Odnalezione badania zostały przeprowadzone wśród chorych pediatrycznych lub chorych w zróżnicowanym wieku o szerokim zakresie.

W poniższym rozdziale powinny zostać zaprezentowane wyniki badań w których uczestniczyli chorzy, których mediana/średnia wieku wraz z zakresem/odchyleniem standardowym jednoznacznie wskazywały na grupę osób w wieku 18-26 lat. Niemniej jednak nie odnaleziono badań, w których wyniki ogółem lub jakiegokolwiek z podgrup przedstawiono dla tego przedziału wiekowego. Dlatego też wszelkie wnioskowanie dla chorych w wieku 18-26 lat będzie przełożone z wniosków prezentowanych dla grupy obejmującej chorych w szerszym przedziale wiekowym (chorzy pediatryczni oraz dorośli chorzy, bez względu na wiek). Uznano to za zasadne, ponieważ chorzy w wieku 18-26 lat ci stanowią subpopulację dorosłych chorych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano za zasadne przedstawienie w poniższych podrozdziałach wyników dla dorosłych chorych oraz dla chorych w zróżnicowanym wieku. Natomiast dalsze wnioskowanie będzie stanowiło wypadkową wniosków pochodzących z badań dla populacji pediatrycznej oraz dorosłych chorych.

Chorzy w wieku ≥ 18 lat w praktyce klinicznej są to chorzy, którzy zostali poddani wcześniejszej ekspozycji na FVIII. W ramach tej populacji odnaleziono badania, w których

oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo moroktokogu alfa względem preparatu osoczopochodnego (lek Immunate[®]) – wyniki przedstawiono w formie zestawienia badań *Petrini 2009*, *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306*, *Pollmann 2007*, *Smith 2005* i *Courter 2001b* (badania dla moroktokogu alfa) oraz badania *Nemes 2008* (badanie dla komparatora).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Ocena skuteczności – badania jednoramienne

Skuteczność moroktokogu alfa w grupie dorosłych chorych wcześniej leczonych, oceniano na podstawie eksperymentalnych badań *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306*, *Smith 2005* i *Courter 2001b* oraz obserwacyjnych badań *Petrini 2009*, *Pollmann 2007*. Wyniki dla komparatora (preparat Immunate[®]) przedstawiono z eksperymentalnego badania *Nemes 2008*.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ epizody krwawień;
- ⊗ efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany;
- ⊗ ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza;
- ⊗ absencja w szkole/pracy.

Interpretacja wyników jest utrudniona z uwagi na ograniczone dane oraz zróżnicowany okres obserwacji (4,1 mies. w badaniu *Nemes 2008*, 7,9 mies. w badaniu *Recht 2009 – 310*, 5,2 mies. w badaniu *Recht 2009 – 306*, 6 mies. lub 50 ED w badaniu *Smith 2005*, około 24 mies. w badaniu *Petrini 2009*, około 24,7 mies. w badaniu *Pollmann 2007* oraz około 30 mies. w badaniu *Courter 2001b*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1.1. Epizody krwawień

Wskaźniki epizodów krwawień

W badaniu *Recht 2009 – 310* mediana ABR u uprzednio leczonych chorych otrzymujących moroktokog alfa wyniosła 1,9 krwawień/rok, w badaniu *Recht 2009 – 306*: 5,2 krwawienia, w badaniu *Smith 2005* – 6,7 krwawienia, natomiast w badaniu *Petrini 2009*, mediana krwawień w czasie 24 miesięcy wynosiła 4 krwawienia. W badaniu *Courter 2001b*, podano informację, iż mediana ABR w grupie chorych otrzymujących profilaktykę z częstością 2-3 infuzje na

tydzień (standardowo zalecany schemat dawkowania) wynosiła 10 krwawień/rok. W badaniu *Pollmann 2007* mediana ABR była zróżnicowana i w przypadku chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne wyniosła od 1,4 krwawienia (ośrodek A) do 8,0 krwawienia (pozostałe ośrodki).

Jak wskazywane jest w raporcie wydanym przez EMA w 2009 roku, różnice w wynikach badań *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* wynikać mogą z różniących się od siebie kryteriów doboru oraz dopasowywania dawkowania leku do chorego, zamieszczonych w protokole.

W odnalezionym badaniu dla komparatora (*Nemes 2008*) nie przedstawiono wyników tego wskaźnika. Podano jedynie, iż maksymalna miesięczna liczba epizodów krwawień wynosiła 10 i dotyczyła ona 1 z 22 analizowanych chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Wskaźniki epizodów krwawień

Badanie	Leczenie	OBS, mediana	Podgrupa	Mediana (zakres)	N
Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	7,9 mies.	Ogółem	1,9 (0; 42,1)	94
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	5,2 mies.	Ogółem	5,2 (0; 44,7)	104
<i>Recht 2009 – 306 (EMA 2009)</i>			Infuzja 2 razy/tydzień	2,9 (0; 41,6)	b/d
			Infuzja 3 razy/tydzień	5,7 (0; 44,7)	b/d
<i>Pollmann 2007</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	24,7 mies. [^]	Infuzja >3 razy/tydzień	5,1 (0; 33,1)	b/d
			Ogółem	4,4 (1,1; 9,3) ^{^^}	81
			Ośrodek A	1,4 (0,8; 4,4)	b/d
			Pozostałe ośrodki	8,0 (5,8; 14,9)	b/d
<i>Smith 2005</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	6 mies.	Ogółem	6,7 (0; 37)	32
<i>Courter 2001b</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	30,6 mies. ^{**}	Infuzja 2 razy/tydzień	10 ^{**}	77
			Infuzja 3 razy/tydzień	10 ^{**}	
Roczny wskaźnik spontanicznych epizodów krwawień (ABR)					
<i>Recht 2009 – 310 (EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	7,9 mies.	Ogółem	0,0 (0; 30,1)	94
<i>Recht 2009 – 306 (EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	5,2 mies.		1,3 (0; 44,7)	104
			Infuzja 2 razy/tydzień	1,1 (0; 31,2)	b/d

Badanie	Leczenie	OBS, mediana	Podgrupa	Mediana (zakres)	N
			Infuzja 3 razy/tydzień	0 (0; 44,7)	b/d
			Infuzja >3 razy/tydzień	2,6 (0; 33,1)	b/d
24-miesięczny wskaźnik epizodów krwawień					
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	24 mies.	Ogółem	4 (0; 30)	30
Miesięczny wskaźnik epizodów krwawień					
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	1 mies.	Ogółem	0 (0; 10)*	49
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*maksymalną liczbę 10 epizodów krwawień raportowano u 1 chorego w wieku 13 lat, w tym 6 wystąpiło z nieznaną przyczyną, 3 krwawienia uznano za spontaniczne oraz 1 krwawienie za związane z przeprowadzaniem zabiegów. Chory otrzymywał leczenie profilaktyczne w dawce 35-40 IU/kg, 2-3 razy na tydzień przez 4 miesiące. U chorego stwierdzono artropatię oraz leczenie na żądanie 6 miesięcy przed włączeniem do badania

**średnia

^średnia dla wszystkich chorych analizowanych w badaniu (N=217)

^^epizody krwawień do stawów lub tkanek miękkich raportowano ze zbliżoną częstością (odpowiednio 3,0 i 2,7 krwawień/rok)

Częstość występowania epizodów krwawień

W badaniu *Petrini 2009* u 24 (80,0%) chorych wystąpiło 240 krwawień w czasie 24 miesięcy trwania badania. U 30% chorych raportowano więcej niż 10 krwawień w tym czasie. Większość krwawień związana była z przebyłym urazem (55,0%) i obejmowały one głównie stawy (44,2%) oraz mięśnie (24,6%). Natomiast w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, w okresach obserwacji wynoszących kolejno 7,9 i 5,2 miesięcy, odpowiednio u 51 z 94 chorych oraz u 79 z 104 chorych raportowano wystąpienie 180 i 490 krwawień. W badaniu *Smith 2005* krwawienia raportowano u 78,1% chorych w czasie 50 dni ekspozycji na lek, a w badaniu *Courter 2001b* w czasie około 30-miesięcznego okresu obserwacji u 88,3% chorych.

W badaniu *Nemes 2008* w czasie 4,1-miesięcznego okresu obserwacji raportowano 71 krwawień u 22 chorych (44,9%). Blisko połowa krwawień miała charakter spontaniczny (45,1%). W badaniu tym nie raportowano u chorych krwawień zagrażających życiu lub sprawności kończyn.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Częstość występowania epizodów krwawień

Badanie	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Częstość występowania epizodów krwawień						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Ogółem	24 (80,0)**	30
				Brak epizodów krwawień	6 (20,0)	30
				1-5 epizodów	11 (36,7)	30
				6-10 epizodów	4 (13,3)	30
				>10 epizodów	9 (30,0)	30
<i>Recht 2009 -310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	b/d OBS: 34,4 (21,3; 43) tyg. (około 7,9 mies.)	Ogółem	51 (54,3)***	94
				Brak epizodów krwawień	43 (45,7)	94
				Brak spontanicznych krwawień	57 (60,6)	94
<i>Recht 2009 -306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	b/d OBS: 22,5 (4,1; 78) tyg. (około 5,2 mies.)	Ogółem	79 (76,0) [§]	104
				Brak epizodów krwawień	25 (24,0)	104
				Brak spontanicznych krwawień	51 (49,0)	104
<i>Smith 2005</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	50 (6; 62) dni	b/d OBS: 6 mies.	Ogółem	25 (78,1)	32
				Brak epizodów krwawień	7 (21,9)	32
<i>Courter 2001b</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d	30,6 mies. ###	Ogółem	68 (88,3)	77
				Brak epizodów krwawień	9 (11,7) ^{§§}	77
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47 (17; 76) dni	4,1 (0,1; 5,2) mies.	Ogółem	22 (44,9) [^]	49 [^]
				Brak epizodów krwawień	9 (18,4)	49 [^]
Przyczyny krwawień						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni	Spontaniczne	66 (27,5)	240 [#]
				Uraz	132 (55,0)	240 [#]

Badanie	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N	
			(około 24 mies.)	Nieznane	42 (17,5)	240 [#]	
Recht 2009 –310	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	b/d OBS: 34,4 (21,3; 43) tyg. (około 7,9 mies.)	Uraz w czasie pierwszych 48 godzin po podaniu leku	64 (58,1)	110 [#]	
				Spontaniczne	Do 48 h po podaniu leku	46 (41,8)	110 [#]
					>48 h po podaniu leku	42 (60,0)	70 [#]
Nemes 2008	pdFVIII (Immunate [®])	47 (17; 76) dni	4,1 (0,1; 5,2) mies.	Uraz	24 (33,8)	71 [#]	
				Spontaniczne	32 (45,1) ^{^^}	71 [#]	
				Nieznane	15 (21,1) ^{^^}	71 [#]	
Lokalizacja krwawienia							
Petrini 2009	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Stawy	106 (44,2)	240 [#]	
				Mięśnie	59 (24,6)	240 [#]	
				Nos	21 (8,8)	240 [#]	
				Inne	86 (35,8)	240 [#]	
Recht 2009 –310 (EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	b/d OBS: 34,4 (21,3; 43) tyg. (około 7,9 mies.)	Stawy	131 (63,6)	206 ^{##}	
				Tkanki miękkie	61 (29,6)	206 ^{##}	
				Inne	14 (6,8)	206 ^{##}	
Krwawienia zagrażające życiu / sprawności kończyn							
Nemes 2008	pdFVIII (Immunate [®])	47 (17; 76) dni	4,1 (0,1; 5,2) mies.	Krwawienia zagrażające życiu/ sprawności kończyn	0 (0,0)	49	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

**łącznie raportowano 240 epizodów krwawień u 24 chorych

***łącznie raportowano 180 epizodów krwawień u 51 chorych; w tym 110 epizodów wystąpiło w czasie pierwszych 48 godzin po podaniu profilaktycznej dawki leku

§łącznie raportowano 490 epizodów krwawień u 79 chorych

§§u 13 (17%) chorych nie było konieczności podawania FVIII na żądanie

^łącznie raportowano 71 epizodów krwawień u 22 chorych, u których zastosowano co najmniej 1 dawkę leczenia profilaktycznego; natomiast 40 krwawień u 12 chorych, u których profilaktykę podawano 2-3 razy/tydzień; u chorych, u których wystąpiło kilka krwawień, krwawienia dotyczyły co najmniej 1 stawu

^^dane w publikacji podano niespójne dane: u 22/49 chorych stwierdzono epizody krwawień, a brak epizodów krwawień jedynie u 9 chorych; oznacza to, że brakuje danych dla 18 (36,7%) chorych uczestniczących w badaniu

^^^11 z 32 spontanicznych krwawień oraz 4 z 15 krwawień o nieznannej przyczynie wystąpiło w czasie 49-63 godzin po podaniu profilaktycznej dawki leku

całkowita liczba epizodów krwawień

całkowita liczba miejsc w których wystąpiło 180 epizodów krwawień

średnia

3.12.1.2. Efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany

W badaniu *Recht 2009 – 310* podczas podawania moroktokogu alfa jako leczenie profilaktyczne, stwierdzono, iż wskaźnik efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany był niewielki i wynosił 0,4% i dotyczył 25 z 6 347 wszystkich infuzji leku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany (LETE)

Badanie	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Wskaźnik [%]	n (%)	N*
LETE						
<i>Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	b/d OBS: 34,4 (21,3; 43) tyg. (około 7,9 mies.)	0,4	25	6 347
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*sumaryczna liczba infuzji w grupie

3.12.1.3. Ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza

W badaniu *Smith 2005* profilaktyczne stosowanie moroktokogu alfa u chorych poddano końcowej ocenie, na podstawie której stwierdzono, iż skuteczność stosowanej profilaktyki była doskonała lub odpowiednia u blisko 85% chorych. Nieodpowiednią skuteczność raportowano jedynie w przypadku 2 chorych. U pierwszego chorego dawkowanie BDDrFVIII w przeliczeniu na infuzję było znacząco niższe w porównaniu do wszystkich chorych w badaniu (19,8 IU/kg vs 29,9 IU/kg), natomiast u drugiego chorego nieodpowiednią skuteczność stwierdzono po wystąpieniu krwawienia do stawów i mięśni po przebyłym urazie, po 10 dniach ekspozycji na lek. U chorego stwierdzono obecność inhibitora o niskim mianie, a następnie został on wykluczony z dalszego udziału w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza

Badanie	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza						
<i>Smith 2005</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	50 (6; 62) dni	b/d OBS: 6 mies.	Doskonała	14 (43,8)	32
				Odpowiednia	13 (40,6)	32
				Nieodpowiednia	2 (6,3)	32
				Brak danych	3 (9,4)	32
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.1.4. Absencja w szkole/pracy

W badaniu *Petrini 2009* u około 50% chorych nie raportowano absencji w pracy lub w szkole związane z wystąpieniem epizodów krwawienia, w czasie około 2-letniego okresu obserwacji. Absencja mieściła się w zakresie 1-19 dni, natomiast najczęściej nieobecność trwała 1-4 dni (30,0%) chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Absencja w szkole/pracy

Badanie	Leczenie	OBS, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Absencja w pracy lub w szkole związana z wystąpieniem epizodu krwawienia u chorego						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Ogółem	Liczba dni nieobecności	0	16 (53,3)
					1-4	9 (30,0)
					5-10	4 (13,3)
					>10	1 (3,3)
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

3.12.2. Ocena bezpieczeństwa moroktokogu alfa – badania jednoramienne

Ocenę profilu bezpieczeństwa dla populacji dorosłych, uprzednio leczonych chorych przedstawiono w formie zestawienia badań jednoramiennych dla moroktokogu alfa: badania eksperymentalne *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306* oraz badania obserwacyjne *Petrini*

2009, *Pollmann 2007* oraz dla pdFVIII (preparat *Immunate*[®]) – badanie *Nemes 2008*, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza;
- ⊗ częstość występowania inhibitora.

W celu jak najszerszego przedstawienia dostępnych danych klinicznych związanych z profilem bezpieczeństwa, przedstawiono wszystkie wyniki dla obydwu ocenianych interwencji.

Podobnie jak w ocenie skuteczności należy zauważyć, iż interpretacja poniższych wyników jest ograniczona z uwagi na zróżnicowany czas ekspozycji na lek: 47 dni w badaniu *Nemes 2008*, 76 dni w badaniu *Recht 2009 – 310*, 58 dni w badaniu *Recht 2009 – 306*, oraz 168,8 dnia w badaniu *Pollmann 2007*). W badaniu *Petrini 2009* nie podano czasu ekspozycji na lek – okres obserwacji wynosił około 24 mies. W badaniu *Nemes 2008* OBS wynosił 4,1 mies., a w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* oraz *Pollmann 2007* OBS dla populacji ogółem wynosił około 7,9 mies., 5,2 mies. oraz 24,7 mies., dlatego też można przypuszczać, iż czas ekspozycji na lek w badaniu *Petrini 2009* był dłuższy.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.2.1. Zgony

W żadnym z analizowanych badań dla BDDrFVIII (*Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306*, *Pollmann 2007*) oraz w badaniu *Nemes 2008* dla preparatu *Immunate*[®], nie raportowano zgonów u chorych (w badaniu *Pollmann 2007* – zgony związane z leczeniem).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	n (%)	N
Zgony				
Zgony ogółem				
<i>Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	0 (0,0)	94
<i>Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)</i>		58 (5; 140) dni	0 (0,0)	110
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47* (17; 76) dni	0 (0,0)	49
Zgony związane z leczeniem				
<i>Pollmann 2007</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	168,8 (145,5; 201,2) dni	0 (0,0)	81
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*średnia

3.12.2.2. Działania niepożądane

Występowanie działań niepożądanych raportowano wyłącznie u 1 chorego w badaniu *Recht 2009 – 310*, u którego łącznie wystąpiły 3 różne działania (astenia, ból stawów i krwotok). W badaniu tym, odnotowano pojedyncze przypadki działań niepożądanych, w tym działań o ciężkim nasileniu (pojawienie się torbieli, bólu stawów, choroby stawów).

W badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306* nie stwierdzono występowania reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem moroktokogu alfa.

W badaniu *Nemes 2008*, u chorych stosujących pdFVIII w ramach profilaktyki, nie raportowano ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Działania niepożądane					
Ciężkie działania niepożądane					
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47 [#] (17; 76) dni	Ciężkie działania niepożądane	0 (0,0)	49

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Działania niepożądane					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	76 (1; 92) dni	Działania niepożądane ogółem	1 (1,1)*	94
Nowotworu łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Pojawienie się torbieli o ciężkim nasileniu	1 (1,0)	104
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Powiększenie śledziony	1 (1,0)	104
<i>Recht 2009 – 306 (EMA 2009)</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Występowanie inhibitora	3 (2,7)^	110
Zaburzenia układu immunologicznego					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	76 (1; 92) dni	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	94
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni		0 (0,0)	104
Zaburzenia psychiczne					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Dezorientacja	1 (1,0)	104
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Ból głowy	1 (1,0)	104
			Zaburzenia smaku	1 (1,0)	104
Zaburzenia naczyniowe					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	76 (1; 92) dni	Krwotok	1 (1,1)*	94
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Nudności	1 (1,0)	104
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni	Wybroczyny	1 (1,0)	104
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	76 (1; 92) dni	Ból stawów	1 (1,1)*	94
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF®)	58 (5; 140) dni			4 (3,8)
			Ból stawów o ciężkim nasileniu	2 (1,9)^	104
			Choroba stawów	2 (1,9)	104
			Choroba stawów o ciężkim nasileniu	1 (1,0)	104
			Ból mięśni	1 (1,0)	104

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Astenia	1 (1,1)*	94
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni		1 (1,0)	104
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Reakcja w miejscu podania	1 (1,0)	104
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

#średnia

^1 przypadek nowozdiagnozowany, 1 przypadek nawracającego inhibitora i 1 przypadek fałszywie pozytywnego wyniku na obecność inhibitora

*3 działania stwierdzono u 1 chorego, miały łagodne nasilenie i przemijający charakter

**w raporcie EMA 2009 podano, iż ból stawów o ciężkim nasileniu stwierdzono w przypadku 1 chorego (1,1%)

3.12.2.3. Zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano ogółem u 9,8% chorych leczonych profilaktycznie za pomocą moroktokogu alfa w badaniu *Petrini 2009* oraz u 2,1% chorych w badaniu *Recht 2009 – 310*. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 29,3% chorych w badaniu *Petrini 2009*.

Dla wszystkich chorych analizowanych w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia (18-24%), ból głowy (około 24%), ból stawów (19-24%) oraz przypadkowy uraz (11-44%). U chorych raportowano również pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

W badaniu *Recht 2009 – 306* w grupie dorosłych chorych (w wieku 17-65 lat) stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych tj. zakażenia (17%), zwiększenie częstości kaszlu (10%), katar (9%), ból pleców (7%), a także sporadyczne przypadki zapalenia gardła, gorączki oraz zdarzeń z kategorii zaburzeń żołądka i jelit.

W badaniu dla komparatora (badanie *Nemes 2008*), raportowano występowanie 78 zdarzeń niepożądanych u 23 z 56 chorych (41,1%). Raportowano natomiast 1 zdarzenie niepożądane, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Ponadto, u chorych nie raportowano zmian markerów serologicznych oraz w ocenie parametrów życiowych (ciśnienie krwi, tętno, częstość oddechów oraz temperatura ciała).

Zdarzenia raportowane w badaniu *Recht 2009 – 310* pochodzące z raportu EMA 2009, definiowano jako zdarzenia niepożądane występujące w czasie trwania terapii (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Poszczególne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Procedury medyczne i chirurgiczne						
<i>Recht 2009 – 310</i> (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (2,1)	94
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)			4 (9,8) [#]	41
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Ogółem	Prawdopodobnie związane z leczeniem	1 (2,4) ^{###}	41
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Recht 2009 – 310</i> (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Zapalenie tkanki łącznej	1 (1,1)	94
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>Recht 2009 – 310</i> (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Przypadkowy uraz	1 (1,1)	94
Zdarzenia niepożądane						
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Ogółem	Zdarzenia niepożądane ogółem	12 (29,3) ^{###}	41
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47 ^{**} (17; 76) dni	Ogółem	Zdarzenia niepożądane ogółem	23 (41,1) [^]	56
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Recht 2009 – 310</i> (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Zakażenia	17 (18,1)	94
<i>Recht 2009 – 306</i> (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		26 (23,6)	110
		58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat		10 (16,9)	59

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Zakażenia o ciężkim nasileniu	2 (1,8)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Zapalenie płuc o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia układu immunologicznego						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Astma o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia psychiczne						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Bezsenna o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia układu nerwowego						
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból głowy	23 (24,5)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		26 (23,6)	110
Zaburzenia naczyniowe						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Krwiak o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Katar	6 (6,4)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Ogółem		11 (10,0)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat		5 (8,5)	59
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)		76 (1; 92) dni	Ogółem	Zapalenie gardła	13 (13,8)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Ogółem		15 (13,6)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat		2 (3,4)	59

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)		76 (1; 92) dni	Ogółem	Zapalenie gardła o ciężkim nasileniu	1 (1,1)	94
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)		76 (1; 92) dni	Ogółem	Zwiększenie częstości kaszlu	3 (3,2)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Ogółem		15 (13,6)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)		58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat		6 (10,2)	59
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Grypa o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Zaburzenia układu oddechowego o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia żołądka i jelit						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Wymioty o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
			Ogółem	Ból w jamie ustnej o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat	Biegunka	1 (1,7)	59
				Ból brzucha	1 (1,7)	59
				Nudności	1 (1,7)	59
				Wymioty	2 (3,4)	59
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Wybroczyny o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból pleców	6 (6,4)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		11 (10,0)	110
		58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat		4 (6,8)	59
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból stawów	18 (19,1)	94

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		26 (23,6)	110
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból stawów o ciężkim nasileniu	2 (2,1)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		2 (1,8)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Zapalenie stawów o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Choroba stawów o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Ból mięśni o ciężkim nasileniu	1 (0,9)	110
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem	Zakażenie dróg moczowych	1 (0,9)	110
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból	12 (12,8)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		18 (16,4)	110
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Ból o ciężkim nasileniu	1 (1,1)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Chorzy w wieku 17-65 lat	Gorączka	2 (3,4)	59
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Przypadkowy uraz	10 (10,6)	94

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Podgrupa	Punkt końcowy	n (%)	N
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		48 (43,6)	110
Recht 2009 – 310 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	Ogółem	Przypadkowy uraz o ciężkim nasileniu	2 (2,1)	94
Recht 2009 – 306 (raport EMA 2009)	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	Ogółem		2 (1,8)	110
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

#raportowano 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 4 chorych

###podejrzenie o występowaniu inhibitora; negatywny wynik na obecność inhibitora po 24 mies. trwania badania

###u 12 chorych raportowano 31 zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 chorych wystąpiło po 6 różnych zdarzeń

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

**średnia

^u 23 chorych raportowano 78 zdarzeń niepożądanych, w tym 73 zdarzenia inne niż ciężkie (47 o łagodnym nasileniu, 25 o umiarkowanym nasileniu oraz 1 o ciężkim nasileniu – ból zęba utrzymujący się przez 15 minut) oraz 5 ciężkich zdarzeń (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, obecność krwi w kale, złamanie obojczyka, uraz wywołany ciałem obcym oraz operacja dentystryczna)

3.12.2.4. Ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza

W badaniu *Petrini 2009*, bezpieczeństwo terapii moroktokogiem alfa w ocenie badacza zostało uznane za doskonałe w przypadku 85% chorych oraz za dobre u 15% chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, średnia (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza					
<i>Petrini 2009</i>	BDDrFVIII (ReFacto [®])	b/d OBS: 737 (89; 1121)* dni (około 24 mies.)	Doskonała	29 (85,3)	34
			Dobra	5 (14,7)	34
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*okres obserwacji dla ogólnej populacji z badania (N=57 chorych)

3.12.2.5. Częstość występowania inhibitora

Inhibitor w badaniu *Recht 2009 – 310* stwierdzono u 2 chorych w 7,9-miesięcznym okresie obserwacji, a w badaniu *Recht 2009 – 306* u 3 chorych w czasie 5,2 miesiący obserwacji. Miano wykrytych inhibitorów w badaniach określono jako niskie, o charakterze przemijającym.

W grupie chorych otrzymujących pdFVIII (badanie *Nemes 2008*) nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia inhibitora.

Tak jak w przypadku populacji pediatrycznej, również w populacji dorosłych chorych, okres obserwacji oraz czas ekspozycji na lek stanowi ograniczenie, uniemożliwiające próbę porównania otrzymanych wyników dla oceny występowania inhibitora u chorych (zalecany czas ekspozycji na lek u chorych uprzednio leczonych powinien wynosić co najmniej 100 ED).

Wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania inhibitora FVIII

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres)	Podgrupa	n (%)	N
Obecność inhibitora FVIII						
<i>Recht 2009 – 310</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	76 (1; 92) dni	b/d OBS: 34,4 (21,3; 43) tyg. (około 7,9 mies.)	Populacja ITT	2 (2,1) ^{^^}	94
				Populacja PP [^]	2 (2,2) ^{^^}	89
<i>Recht 2009 – 306</i>	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	58 (5; 140) dni	b/d OBS: 22,5 (4,1; 78) tyg. (około 5,2 mies.)	Ogółem	3 (2,9) ^{^^^}	104
<i>Nemes 2008</i>	pdFVIII (Immunate [®])	47* (17; 76) dni	4,1 (b/d) mies.	Ogółem	0 (0,0)	49
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

[^]populacja ograniczona do chorych z ekspozycją na lek co najmniej 50 ED

^{^^}u chorych stwierdzono obecność inhibitora o niskim mianie (odpowiednio 0,98 BU oraz 1,2 BU), o charakterze przemijającym, kolejno po 38 ED oraz 81 ED; według informacji zawartych w raporcie *EMA 2009* – u chorych stosowano wcześniej pdFVIII i nie stosowali oni przed badaniem BDDrFVIII

^{^^^}inhibitor o niskim mianie; W przypadku 1 chorego stwierdzono nowy przypadek (ujemny wynik testu na obecność inhibitora stwierdzono po 3 miesiącach stosowania ITI za pomocą BDDrFVIII) do badania pomimo naruszenia kryteriów włączenia zgodnych z protokołem, u drugiego chorego szereg pomiarów miana inhibitora wykazało inhibitor o mianie <0,6 BU)

*średnia

3.13. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wszystkie dostępne wyniki dla chorych na hemofilię A otrzymujących interwencję badaną (BDDrFVIII) lub wybrane komparatory (lek Advate[®] lub NovoEight[®] w przypadku PUP oraz lek Immunate[®] w przypadku PTP).

Wyniki zostały zaprezentowane w podziale na moduły związane z wiekiem chorych. Niemniej jednak nie dla każdej z omawianych grup były dostępne wyniki w pełni pozwalające na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia. Należy jednakże wziąć pod uwagę fakt, iż są punkty końcowe, których ocena powinna być przeprowadzana z udziałem chorych w odpowiednim wieku. Dotyczy to m.in. analizy parametrów farmakokinetycznych. Zgodnie z wytycznymi EMA, ocena biorównoważności powinna zostać przeprowadzona na grupie dorosłych chorych (wytyczne EMA przedstawiono bardziej szczegółowo w rozdziale 3.8.3 i 7.8). Dlatego też zasadne jest ekstrapolowanie wyników na populację pediatryczną, co nie powinno stanowić ograniczenia w interpretacji jej wyników.

3.13.1. Podsumowanie oceny skuteczności

Wyniki z pojedynczych ramion z badań przedstawione w powyższych rozdziałach wskazują na udowodnioną skuteczność leczenia profilaktycznego moroktokogiem alfa zarówno w populacji pediatrycznej (populacja PUP i PTP) jak i w przypadku dorosłych chorych (populacja PTP). Wykonanie zestawienia wyników dla komparatora możliwe było jedynie w populacji pediatrycznej uprzednio leczonych chorych w ograniczonym zakresie (brak spójnych punktów końcowych w zbliżonym okresie obserwacji, wyniki wyłącznie dla pdFVIII – brak wyników dla preparatów rekombinowanych).

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano za kluczowe uwzględnienie wyników oceniających biorównoważność BDDrFVIII względem komparatorów. Odnalezione badania wskazują na porównywalność interwencji badanej zarówno w odniesieniu do rFVIII (Advate[®]) jak i jednego z pdFVIII (Hemofil M[®]). Co więcej, wyniki badania *Martinowitz 2011* pozwalają pośrednio wnioskować o porównywalnej skuteczności moroktokogu alfa względem turoktokogu alfa.

Wyniki w ramach modułu 2. powinny zostać zaprezentowane jedynie dla chorych, których mediana/średnia wieku wraz z zakresem/odchyleniem standardowym jednoznacznie wskazywały na grupę osób w wieku 18-26 lat. Niemniej jednak nie odnaleziono badań, w

których możliwa byłaby ocena osób w takim wieku. Osoby te stanowią subpopulację dorosłych chorych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych. Dlatego uznano za zasadne przedstawienie wyników dla dorosłych chorych oraz dla chorych w zróżnicowanym wieku jako uzupełnienie do wyników dla populacji pediatrycznej. Natomiast wnioskowanie będzie stanowiło wypadkową wniosków pochodzących z badań dla populacji pediatrycznej oraz dorosłych chorych.

3.13.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Wyniki bezpośredniego porównania BDDrFVIII względem leku Advate[®] w populacji pediatrycznej wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków. Jednakże porównanie możliwe było wyłącznie w odniesieniu do występowania inhibitora FVIII.

Poglądowe zestawienie oceny bezpieczeństwa terapii, zaprezentowano jedynie w ramach modułu 1 dla chorych pediatrycznych. Wyniki wskazywały na zbliżone częstości występowania poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych u chorych stosujących moroktokog alfa oraz pdFVIII (lek Immunate[®]) – populacja PTP. Natomiast wyniki dla samej interwencji badanej wskazywały na jego akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby wnioskowanie na temat porównania bezpieczeństwa moroktokogu alfa względem komparatorów w populacji dorosłych chorych. W grupie tej wykazano jedynie dobrze akceptowalny profil bezpieczeństwa moroktokogu alfa (na podstawie analizy częstości występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych u chorych).

Na podstawie przedstawionych wyników z badania *Recht 2009 – 306* można zauważyć, iż niektóre ze zdarzeń niepożądanych występowały częściej w grupie chorych <18. roku życia, niż w grupie osób dorosłych. Niemniej jednak, zgodnie z analizami przeprowadzonymi przez EMA w raporcie z 2009 roku, może to wynikać przede wszystkim z różnicy dawkowania preparatu w porównywanych grupach wiekowych. Chorzy w młodszym wieku otrzymywali wyższe dawki BDDrFVIII w przeliczeniu na kg masy ciała (chorzy w wieku 6-11 lat: 45,2 IU/kg vs chorzy w wieku 12-16 lat: 37,8 IU/kg vs chorzy w wieku 17-65 lat: 29,1 IU/kg) [9].

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka moroktokogu alfa (produkt ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®]) przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie wydanym przez EMA w 2009 roku [37].

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ⊗ **powstawanie inhibitora FVIII** – chorzy stosujący czynniki krzepnięcia VIII powinni być monitorowani w aspekcie występowania inhibitora. Ryzyko wystąpienia inhibitora skorelowane jest z ekspozycją na czynnik VIII: jest wyższe w czasie pierwszych 20 ED. Występowanie inhibitora raportowano u chorych wcześniej leczonych FVIII, natomiast przypadki nawrotowego powstawania inhibitora (o niskim mianie) obserwowano u chorych po zmianie rekombinowanego czynnika na inny również u chorych leczonych wcześniej przez więcej niż 100 ED, ze stwierdzonym inhibitorem w wywiadzie;
- ⊗ **efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany** – raportowano głównie u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne w badaniach klinicznych oraz w badaniach postmarketingowych. Brak efektu terapeutycznego moroktokogu alfa określano jako krwawienia do stawów docelowych (stawy, w których występuje wzmożona skłonność do krwawień) oraz nowych stawów, a także jako subiektywne odczucia chorego w przypadku nowego krwawienia. Należy ściśle monitorować indywidualne stężenia czynnika krzepnięcia u chorego w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ **reakcje nadwrażliwości alergicznej** – jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie substancji pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych. Produkt ReFacto AF[®] zawiera białka pochodzące od chomika chińskiego. Chory powinien zostać poinformowany o możliwych objawach związanych z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości alergicznej. W przypadku ich wystąpienia, należy natychmiast przerwać podawanie leku ReFacto AF[®]. Dotychczas raportowano nieczęste przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości alergicznych u chorych otrzymujących moroktokog alfa, w przypadku niektórych mogły zwiększać nasilenie do ciężkich reakcji anafilaktycznych.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊗ **ryzyko omyłkowego podania leku ReFacto[®] zamiast ReFacto AF[®]** – w celu zadbania o bezpieczeństwo chorego rekomendowane jest każdorazowe sprawdzenie nazwy zamieszczonej na opakowaniu oraz odnotowania numeru partii podawanego produktu ReFacto AF[®]. W celu uniknięcia omyłkowego zastosowania leku ReFacto[®] producent wprowadził szereg zmian w wyglądzie produktu;
- ⊗ **ryzyko użycia nieprawidłowego testu określania aktywności czynnika u chorego** – do kontrolowania aktywności czynnika VIII u chorych podczas stosowania produktu ReFacto AF[®] zaleca się stosowanie metody z użyciem substratu chromogennego. Wartości oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu za pomocą metody z użyciem substratu chromogennego są wyższe, niż te uzyskane w wyniku zastosowania jednoetapowego testu krzepnięcia. W przypadku jednoetapowego testu krzepnięcia typowe jest uzyskiwanie wartości 20-50% niższych, niż w przypadku metody z użyciem substratu chromogennego;
- ⊗ **ryzyko stosowania różnych produktów zawierających moroktokog alfa w zależności od regionu geograficznego** – produktem zawierającym moroktokog alfa dopuszczonym do sprzedaży poza Europą jest lek Xyntha[®]. Produkt ten ma inną aktywność, która jest określana za pomocą standardu wytwarzania skalibrowanego z użyciem jednoetapowego testu krzepnięcia. W związku z czym 1 j.m. produktu Xyntha[®] odpowiada w przybliżeniu 1,38 j.m. produktu ReFacto AF[®]. Jeżeli choremu otrzymującemu lek Xyntha[®] zostanie przepisany produkt ReFacto AF[®], lekarz prowadzący powinien rozważyć dostosowanie dawki produktu na podstawie średnich wartości odzysku czynnika VIII.

Ponadto, według EMA (dane z 2009 roku) brakuje wystarczających danych klinicznych pozwalających na pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa moroktokogu alfa w populacji chorych najmłodszych (<6. r.ż.), a także chorych uprzednio nieleczonych, chorych z inhibitorem w przeszłości oraz chorych stosujących leki antyfibrynolityczne oraz immunosupresyjne i chorych z niewydolnością narządów wewnętrznych.

Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych, EMA oceniła stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku ReFacto AF[®] w profilaktyce krwawień u chorych jako korzystny.

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *PRAC 2015, PRAC 2015a, PRAC 2015boraz PRAC 2016* [54, 55, 56, 57];
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* [4];
- ⊗ *FDA 2015* [52];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [51].

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono pięć dokumentów wydanych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii: 5 luty 2015 (*PRAC 2015*), 27 marzec 2015 (*PRAC 2015a*), 21 maj 2015 (*PRAC 2015b*), 28 styczeń 2016 (*PRAC 2016a*) oraz 13 maj 2016 (*PRAC 2016b*) odnoszące się do moroktokogu alfa.

We wszystkich odnalezionych dokumentach Komisja wskazała na przypadki rozwoju inhibitora u dotychczas nieleczonych chorych otrzymujących preparaty rFVIII. W dokumencie wydanym 13 maja 2016 roku Komisja wskazała na konieczność ścisłego monitorowania wyników badań w kontekście częstości występowania inhibitora FVIII u chorych. Nie zaleciła jednak podejmowania żadnych innych działań na tym etapie.

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Informacje zawarte w *ChPL ReFacto AF[®]* przedstawione poniżej, odnoszą się do moroktokogu alfa – tj. zarówno do preparatu ReFacto AF[®] jak i preparatu ReFacto[®]. Lek ten został zarejestrowany jako ReFacto[®], następnie produkt ReFacto[®] został zmodyfikowany w celu wyeliminowania jakiegokolwiek zewnątrzpo pochodnego białka ludzkiego lub zwierzęcego z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formułacji. Równocześnie nazwa produktu leczniczego została zmieniona na ReFacto AF[®].

3.15.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Nadwrażliwość

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego po podaniu produktu ReFacto[®]. Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek chomika. Jeżeli wystąpi którykolwiek z podanych podmiotowych objawów nadwrażliwości, chorym zaleca się natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Chorzy powinni być poinformowani o wczesnych przedmiotowych objawach nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu, zaleca się postępowanie zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami medycznymi.

Przeciwciała neutralizujące (inhibitory)

Powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika VIII jest znaną komplikacją w leczeniu chorych na hemofilię A. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą zostać wytworzone po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

Po zmianie jednego produktu zawierającego czynnik krzepnięcia VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu tworzenia się inhibitorów (niskie miano) u wcześniej leczonych chorych z tworzeniem się inhibitorów w wywiadzie, którzy uprzednio poddani byli ekspozycji trwającej ponad 100 dni. Z tego powodu po każdej zmianie produktu leczniczego, zaleca się ścisłą obserwację wszystkich chorych pod kątem wytworzenia się inhibitorów.

Chorych leczonych czynnikiem krzepnięcia VIII należy poddać ścisłej obserwacji pod kątem wytworzenia się inhibitorów, poprzez obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeżeli nie uzyskuje się oczekiwanej aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie udaje się powstrzymać krwawień, stosując zalecane dawki produktu, należy przeprowadzić test na obecność inhibitorów czynnika VIII. U chorych z mianem inhibitora powyżej 10 BU, leczenie z zastosowaniem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Tacy chorzy powinni być pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych z hemofilią i występowaniu inhibitorów czynnika VIII.

Doniesienia o braku działania

W badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu ReFacto[®] do obrotu obserwowano przypadki braku wyników leczenia, głównie u chorych leczonych profilaktycznie. Obserwowany brak efektu działania produktu ReFacto[®] opisywano jako krwawienie do stawów docelowych, krwawienie do nowych stawów lub subiektywnie odczuwane przez chorego nowe rozpoczęcie krwawienia. Podczas wdrażania leczenia produktem ReFacto AF[®], jest bardzo ważne, aby w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi terapeutycznej indywidualnie dobrać dawkowanie i kontrolować stężenie czynnika u każdego chorego.

Chorym stanowczo zaleca się, aby przy każdorazowym zastosowaniu produktu ReFacto AF[®] zapisali nazwę podaną na opakowaniu oraz numer serii produktu. Dzięki temu możliwe będzie zidentyfikowanie serii produktu leczniczego podanego choremu. Chorzy mogą wykorzystać jedną z naklejek znajdujących się na fiolce do dokumentowania numeru serii produktu w specjalnym dzienniczku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Powikłania związane ze stosowaniem cewnika

Jeśli wymagane jest zastosowanie urządzenia zapewniającego dostęp do żyły centralnej (CVAD, ang. *central venous access device*), należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań związanych z urządzeniem CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu wprowadzenia.

Zawartość sodu

Jedna fiolka po rekonstytucji produktu zawiera 1,23 mmol (29 mg) sodu, co należy wziąć pod uwagę w przypadku chorych na diecie niskosodowej.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Z uwagi na nieprzeprowadzanie badań na zwierzętach dotyczących wpływu czynnika VIII na reprodukcję, brak jest danych dotyczących płodności. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń związanych ze stosowaniem czynnika VIII podczas ciąży i karmienia piersią. Z tego względu czynnik VIII należy stosować u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią tylko, jeżeli jest to bezwzględnie wskazane.

3.15.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych produktu ReFacto[®] lub ReFacto AF[®] przedstawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów (ponieważ w *ChPL ReFacto AF[®]* nie sprecyzowano jakiej populacji dotyczą poniższe dane, prawdopodobnie odnoszą się one do populacji ogółem, tj. chorych w każdym wieku oraz niezależnie czy moroktokog alfa stosowano w ramach profilaktyki czy leczenia na żądanie). Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano w przeliczeniu na chorego i opisano według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 45.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ReFacto[®] lub ReFacto AF[®]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibitory czynnika VIII – wcześniej nieleczeni chorzy	Bardzo często
	Inhibitory czynnika VIII – wcześniej leczeni chorzy	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja rzekomoanafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Neuropatia, zawroty głowy, senność, zaburzenie smaku	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Dusznica bolesna, tachykardia, kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok/krwiak	Często
	Niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, rozszerzenie naczyń, uderzenia gorąca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Często
	Ból brzucha, biegunka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
	Ból mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, gorączka, powikłania dotyczące dostępu naczyniowego, w tym powikłania dotyczące cewnika ze stałym dostępem naczyniowym	Często
	Dreszcze/uczucie zimna, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko białku CHO, zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII	Bardzo często
	Zwiększona aktywność AspAT* i ALAT**, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często

* ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginowa

**ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Refacto AF[®]* [4]

Sporadycznie w przypadku stosowania produktu ReFacto[®] obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i parzący ból w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężkie reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądaney mającej związek z podawaniem produktu ReFacto AF[®], należy zmniejszyć tempo infuzji produktu bądź ją przerwać, zależnie od reakcji chorego.

Lek ReFacto AF[®] może zawierać śladowe ilości białka chomika. Bardzo rzadko obserwowano powstawanie przeciwciał przeciwko białku chomika, ale bez następstw klinicznych. W badaniu produktu ReFacto[®], u dwudziestu spośród 113 (18%) wcześniej leczonych chorych obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko białku chomika, ale bez wyraźnego działania klinicznego.

3.15.2.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Hamowanie czynnika VIII

W badaniu klinicznym produktu ReFacto AF[®] u wcześniej leczonych chorych, częstość tworzenia się inhibitorów czynnika VIII była pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa. Wśród 94 chorych poddanych trwającej 76 dni (mediana) ekspozycji (zakres 1; 92), zaobserwowano dwóch chorych bez objawów klinicznych z niskim mianem przejściowo występujących inhibitorów, co odpowiada 2,2% z 89 chorych poddanych co najmniej 50 dniowej ekspozycji. W badaniu uzupełniającym produktu ReFacto AF[®] zaobserwowano 1 przypadek *de novo* oraz 2 przypadki ponownego tworzenia się inhibitorów (wszystkie z niskim mianem, oznaczone przez laboratorium centralne) wśród 110 chorych; mediana dni ekspozycji wynosiła 58 (zakres: 5; 140), a dla 98 chorych ekspozycja na ReFacto AF[®] wynosiła przynajmniej 50 dni. Leczenie kontynuowało 98 ze 110 chorych w drugim badaniu uzupełniającym, w związku z czym mieli oni przedłużoną ekspozycję na produkt ReFacto AF[®] z medianą 169 dodatkowych dni ekspozycji (zakres 9; 425). Zaobserwowano jeden dodatkowy przypadek *de novo* powstania inhibitorów o niskim mianie. Częstość powstawania inhibitorów w tych badaniach była w oczekiwanym zakresie.

W badaniu klinicznym u wcześniej leczonych chorych z hemofilią A (FVIII: $\leq 2\%$) po dużym zabiegu chirurgicznym, zaobserwowano wytworzenie inhibitora u jednego chorego spośród 30 chorych leczonych produktem ReFacto AF[®].

W badaniu klinicznym produktu ReFacto[®] przeprowadzonych wśród chorych PTP zaobserwowano 1 przypadek wystąpienia inhibitora wśród 113 chorych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, odnotowano również spontaniczne zgłoszenia występowania wysokiego miana inhibitorów u wcześniej leczonych chorych.

Trwają badania kliniczne z udziałem wcześniej nieleczonych chorych z produktem ReFacto AF[®]. W badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania produktu ReFacto[®], 32 spośród 101 (32%) PUP (FVIII: $< 2\%$) wytworzyło inhibitory. Spośród 62 chorych z hemofilią o ciężkim nasileniu, obecność inhibitora stwierdzono u 19 (31%) chorych. Z 32 przypadków wytworzenia inhibitorów spośród całej kohorty chorych (n=101), 16 (16%) sklasyfikowano jako chorych z wysokim mianem (≥ 5 BU) i 16 (16%) jako chorych z niskim mianem (< 5 BU). Mediana czasu ekspozycji do wytworzenia się inhibitora wynosiła u tych chorych 12 dni (zakres 3; 49). Spośród 16 chorych z wysokim mianem, u 15 zastosowano ITI. Spośród 16 chorych z niskim mianem, ITI rozpoczęto u 10 osób.

Dzieci i młodzież

Odnotowano jeden przypadek powstania torbieli u 11-letniego chorego i jeden przypadek stanu dezorientacji u 13-letniego chorego, których wystąpienie mogło być związane z leczeniem produktem ReFacto AF[®].

Bezpieczeństwo stosowania produktu ReFacto AF[®] badano u wcześniej leczonych dzieci oraz młodzieży (n=18, wiek 12-16 lat w badaniu głównym oraz n=49, wiek 7-16 lat w badaniu uzupełniającym). Chociaż w badaniu wzięła udział ograniczona liczba dzieci, zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania działań niepożądanych u dzieci w wieku 7-16 lat, niż u dorosłych. Badania kliniczne oceniające stosowanie produktu ReFacto AF[®] u dzieci w wieku poniżej 6 lat są obecnie w toku.

3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA

Produkt ReFacto AF[®] poza terytorium Unii Europejskiej występuje pod nazwą handlową Xyntha[®], dlatego też w ramach niniejszego raportu zaprezentowane zostaną informacje zawarte w dokumencie wydanym przez FDA odnoszącego się do tego produktu leczniczego.

W dokumencie wydanym przez FDA w 2014 roku wskazano na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz ciężkiej nadwrażliwości na znajdujące się w produkcie Xyntha[®] śladowe ilości białka chomika oraz związanego z leczeniem pojawienia się przeciwciał czynnika VIII. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) wśród wcześniej leczonych chorych (dzieci i dorośli łącznie) były ból głowy (26%), ból stawów (25%), gorączka (21%) oraz kaszel (11%). Inne występujące u $\geq 5\%$ zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (8%), wymioty (7%), osłabienie (7%) oraz nudności (6%).

3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli, zgłoszone u chorych leczonych moroktokogiem alfa. Dane te zbierano do kwietnia 2017 [51]. Jak podano na stronie internetowej bazy **zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne**

związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 46.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych moroktokogiem alfa

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	160	Wytworzenie inhibitora czynnika VIII (153)
Zaburzenia układu immunologicznego	10	Nadwrażliwość (9)
Zaburzenia endokrynologiczne	1	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	-
Zaburzenia psychiczne	9	-
Zaburzenia układu nerwowego	20	Ból głowy (5)
Zaburzenia w obrębie oka	5	-
Zaburzenia ucha i błędnika	0	-
Zaburzenia serca	3	-
Zaburzenia naczyniowe	172	Krwotoki (151), krwiaki (18)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14	-
Zaburzenia żołądka i jelit	35	Wymioty (5)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25	Wybroczyny (8), pokrzywka (5)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	108	Wylew krwi do stawu (75), ból stawów (21), obrzęk stawów (8), wylew krwi do mięśni (8), artropatia (7)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	149	Nieskuteczność leku (56), powikłania choroby (15), gorączka (14)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Badania diagnostyczne	96	Obecność przeciwciał zależnych od leku (26), obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (21), zmniejszony poziom czynnika VIII (17), hamowanie przeciwciał (9)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	99	Stłuczenie (24), niewłaściwe wykorzystanie produktu (19), urazy stawów (12), upadek (8)
Uwarunkowania społeczne	3	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	5	-
<u>Ogółem</u>		941

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń naczyniowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego. Spośród poszczególnych kategorii, najczęściej występowały: wytworzenie inhibitora czynnika VIII, krwotoki, wylew krwi do stawu oraz nieskuteczność leku.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

⊕

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania moroktokogu alfa (ReFacto AF[®]) w profilaktyce krwawień u dzieci oraz u dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A.

OCENA BIORÓWNOWAŻNOŚCI

Na podstawie wyników badań porównujących bezpośrednio interwencję badaną z komparatorem, tj. badania *Recht 2009 – 310* (etap I) oraz badania *Di Paola 2007*, wykazano biorównoważność moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]). Przeprowadzono również ocenę obu wybranych komparatorów rFVIII względem siebie: turoktokogu alfa (NovoEight[®]) i oktokogu alfa (Advate[®]). Na podstawie wyników badania *Martinowitz 2011* wykazano, iż preparaty te są względem siebie biorównoważne. Na podstawie powyższych wyników można bezpośrednio lub pośrednio wnioskować o biorównoważności interwencji badanej względem obu rekombinowanych czynników krzepnięcia wybranych jako komparatory. Biorównoważność wykazano również porównując moroktokog alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia. Wnioski oparto na wynikach jedyne go odnalezionego badania umożliwiającego takie porównanie – badania *Kessler 2005*, w którym interwencją kontrolną dla leku ReFacto[®] był pdFVIII (lek Hemofil M[®]).

Dodatkowo, w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji docelowej, zaprezentowano wyniki dla moroktokogu alfa oraz komparatorów w oparciu o wszystkie dostępne badania kliniczne. Wyniki zostały zaprezentowane w podziale na 2 moduły w zależności od wieku chorych. Nie odnaleziono danych w pełni pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia dla chorych, których wiek obejmował wyłącznie osoby od 18. do ukończenia 26. roku życia. Wnioskowanie dla tej grupy wiekowej przeprowadzono biorąc pod uwagę zarówno wyniki dla grupy pediatrycznej oraz dla wszystkich dorosłych chorych, niezależnie od wieku. W związku z tym zaprezentowane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Ponadto, nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa jednego z komparatorów w populacji PUP – preparatu NovoEight[®]. Należy jednak pamiętać, że rodzaj dostępnych danych wynika z charakteru Hemofilii A, która jest chorobą rzadką.

OCENA SKUTECZNOŚCI – zestawienie wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną)

Chorzy PUP (dzieci)

Na podstawie badania *Courter 2001a* wykazano, że wśród chorych pediatrycznych z populacji PUP (moduł 1), poddanych terapii profilaktycznej moroktokogiem alfa (ReFacto[®]), średni **ABR** był niski i wynosił 4, przy czym występowania epizodów krwawień nie zaobserwowano u wszystkich chorych, a jedynie u 85,2%, w czasie 315 dni ekspozycji na lek. Epizody krwawienia mają istotne znaczenie w ocenie skuteczności leczenia profilaktycznego u chorych, ponieważ wpływają na jakość życia, która jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Nie odnaleziono wyników dotyczących skuteczności leczenia w ocenie częstości występowania krwawień u chorych PUP dla komparatorów.

Chorzy PTP (dzieci i dorośli do ukończenia 26. roku życia)

Ocenę skuteczności w **populacji PTP** przeprowadzono w oparciu o wyniki zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych dla moroktokogu alfa oraz jednego eksperymentalnego badania dla leku Immunate[®]. Wyniki dla tej populacji były dostępne zarówno dla chorych w wieku poniżej, jak i powyżej 18. roku życia.

Roczny wskaźnik epizodów krwawień ogółem u chorych leczonych moroktokogiem alfa wahał się w zależności od badania, od 1,4-1,9 do 10. Natomiast na podstawie wyników dla komparatora można było wskazać jedynie, że u jednego z chorych z populacji pediatrycznej raportowano 10 krwawień w czasie miesięcznego okresu obserwacji oraz nie raportowano żadnego krwawienia zagrażającego życiu lub sprawności kończyn, a mediana dla miesięcznego wskaźnika epizodów krwawień wyniosła 0 w populacji ogólnej.

Analiza przeprowadzona w populacji dorosłych chorych, dotycząca **częstości występowania epizodów krwawień** wykazała, że u chorych poddanych terapii BDDrFVIII epizody krwawień ogółem obserwowane są z częstością wynoszącą od około 54% do 88%, podczas gdy u chorych poddanych terapii produktem pdFVIII odnotowano występowanie krwawień u około 45% chorych. Należy jednakże zauważyć, iż najczęstszą przyczyną wystąpienia krwawienia u chorych leczonych produktem ReFacto[®]/ReFacto AF[®] był uraz (częstość powyżej 50%), natomiast u chorych w grupie Immunate[®] krwawienia najczęściej występowały spontanicznie (około 45%). Wnioskowanie na podstawie wyników w odniesieniu do tego punktu końcowego jest znacząco utrudnione, biorąc pod uwagę fakt, iż

okres obserwacji chorych w badaniu dla komparatora był jednym z najkrótszych spośród wszystkich badań dla chorych PTP (około 4,1 miesiąca). Natomiast w badaniach dla BDDrFVIII okres obserwacji był bardzo zróżnicowany i wahał się w zakresie od około 5 do ponad 30 miesięcy. Analiza dotycząca lokalizacji krwawień u dorosłych chorych przyjmujących moroktokog alfa wykazała, że najczęściej występującymi są krwawienia dostawowe, które odnotowywano z częstością od 44% do 63%.

Ogólna ocena skuteczności interwencji badanej w ocenie badacza w grupie dorosłych chorych wykazała, że była ona doskonała lub odpowiednia, kolejno u około 44% chorych a i 41% chorych. **Nieodpowiednią skuteczność leczenia** stwierdzono jedynie u 2 (6,3%) chorych, a **wskaźnik LETE** był niewielki i wynosił 0,4% (25 na 6 437 krwawień).

Przeprowadzono również ocenę **absencji w szkole / w pracy** związanej z wystąpieniem epizodu krwawienia. U około 50% chorych przyjmujących produkt ReFacto[®] nie odnotowano żadnej nieobecności w szkole / w pracy, a w przypadku pozostałych 50% chorych nieobecność w szkole / w pracy trwała od 1 do 4 dni.

OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie

Analiza bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej PUP, została przeprowadzona na podstawie badania *Collins 2014* oraz badania *RODIN/PedNet*, w których porównywano BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) względem jednego z przyjętych komparatorów – rFVIII (Advate[®]), w odniesieniu do **występowania inhibitora FVIII**.

Na podstawie oceny większości dostępnych wyników, tj. ryzyka występowania inhibitora oraz częstości jego występowania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wyjątek stanowił wynik dotyczący porównania leku ReFacto AF[®] z lekiem Advate[®] w zakresie ryzyka występowania inhibitora w badaniu *Collins 2014* (p-wartość=0,03, a po uwzględnieniu czynników prognostycznych p wartość=0,82). Ze względu na ograniczone dane dotyczące określenia minimalnego czasu ekspozycji na lek w kryteriach włączenia do badania, nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas ten w populacji ogółem był wystarczający (zgodnie z wytycznymi EMA 2015 [10]) – szczegółowy opis w rozdziale 3.11.1.2.1. Istotny statystycznie wynik dotyczył także niskiego miana inhibitora (<5 BU), który w grupie chorych leczonych BDDrFVIII (ReFacto[®]) raportowano rzadziej w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei, odnośnie szczytowego miana inhibitora, w przypadku komparatora mediana wynosiła

4,7 BU, dla leku ReFacto AF[®] mediana była niższa (2,8 BU), a lek ReFacto[®] charakteryzowała znacznie wyższa wartość tego parametru (24,6 BU) – niemożliwe było określenie istotności statystycznej między grupami.

Zestawienie wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną)

W populacji PTP chorych poniżej i powyżej 18. roku życia, w przypadku obu porównywanych preparatów (BDDrFVIII oraz Immunate[®]) nie raportowano **zgonów** oraz **ciężkich działań niepożądanych**. **Działania niepożądane** w populacji dorosłych chorych odnotowywano sporadycznie u chorych otrzymujących BDDrFVIII i najczęściej raportowanymi działaniami były: wystąpienie bólu stawów (3,8%) oraz pojawienie się inhibitora (2,7%).

Na podstawie dostępnych danych z badań, zaobserwowano przypadki chorych, u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane**.

Analizując wyniki dla chorych w populacji pediatrycznej **zdarzenia niepożądane** ogółem raportowano u 5,6% chorych z populacji <17. r.ż. w badaniu *Recht 2009 – 310*. W badaniu dla komparatora (badanie *Nemes 2008*), w grupie chorych <18. r.ż., stwierdzono wystąpienie łącznie 34 zdarzeń niepożądanych. Raportowano również 1 zdarzenie niepożądane, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi u chorych otrzymujących BDDrFVIII były zakażenia (34% w grupie 12-16 lat), wymioty i gorączka (28,6% w grupie 6-11 lat), zapalenia gardła (28,6% w grupie 12-16 lat) oraz nudności, katar i zwiększenie częstości kaszlu (21,4% w grupie 6-11 lat). Jako **ciężkie zdarzenie niepożądane** uznano w badaniu *Petrini 2009* hospitalizację, które odnotowano u 11,1% chorych.

Dla wszystkich chorych analizowanych w ramach modułu 2, w badaniach *Recht 2009 – 310* oraz *Recht 2009 – 306*, **zdarzeniami niepożdanymi** występującymi najczęściej były: zakażenia (18-24%), ból głowy (24,5%), ból stawów (19-24%), przypadkowy uraz (11-44%), zapalenie gardła (13,8%) oraz ból (12,8%). U chorych raportowano również pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 29,3% chorych w badaniu *Petrini 2009*. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** raportowano u dorosłych chorych leczonych profilaktycznie za pomocą moroktokogu alfa z częstością 2,1% w badaniu *Recht 2009 – 310* oraz 9,8% w badaniu *Petrini 2009*.

Na podstawie badania *Petrini 2009* dokonano **ogólnej oceny bezpieczeństwa terapii** z zastosowaniem moroktokogu alfa. Bezpieczeństwo terapii profilaktycznej tym lekiem zostało uznane u 85% dorosłych chorych za doskonale oraz u pozostałych chorych za dobre.

Obecność inhibitora stwierdzano z częstością około 2-3% u chorych przyjmujących BDDrFVIII. W przypadku produktu Immunate[®] nie stwierdzono wystąpienia inhibitora u żadnego z poddanych terapii profilaktycznej chorych.

UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania leku wydane przez PRAC, FDA oraz ADRReports. Zarówno komunikaty PRAC, jak i informacje zawarte w ChPL, zwracają uwagę na ryzyko związane z rozwojem inhibitora. Dodatkowo, w ChPL oraz w dokumencie wydanym przez FDA w 2014 r. dla leku Xyntha[®] (który jest odpowiednikiem ReFacto AF[®] poza Unią Europejską), wskazano na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W ChPL zawarto również informację o możliwym braku wyników leczenia, dlatego w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi terapeutycznej należy indywidualnie dobrać dawkowanie i kontrolować stężenie czynnika u każdego chorego. Zdarzenia niepożądane odnotowane w bazie ADRReports najczęściej dotyczyły zdarzeń z kategorii zaburzeń naczyniowych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Ocenę przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2009*. W dokumencie tym wskazano zagrożenia związane ze stosowaniem moroktokogu alfa, tj: powstawanie inhibitora FVIII, uzyskanie efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany oraz wystąpienie reakcji nadwrażliwości alergicznej.

Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych świadczących o skuteczności moroktokogu alfa w zapobieganiu i leczeniu krwawień, **EMA oceniła stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku ReFacto AF[®] w profilaktyce krwawień u chorych jako korzystny.**

WNIOSKI KOŃCOWE

Biorąc pod uwagę wyniki odnoszące się do skuteczności wybranych preparatów krzepnięcia, uzyskane na podstawie badań oceniających ich biorównoważność oraz skuteczność

kliniczną, a także uwzględniając ich profile bezpieczeństwa, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu ReFacto AF[®] w praktyce klinicznej w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy dla chorych w populacji docelowej, wskazują na porównywalną skuteczność moroktokogu alfa zarówno względem innych preparatów rFVIII – III generacji (lek Advate[®] i lek NovoEight[®]) w populacji PUP, jak również względem pdFVIII (lek Immunate[®]) w populacji PTP. Profile bezpieczeństwa analizowanych czynników krzepnięcia VIII uznano za korzystne. Wnioskowanie na temat skuteczności oparto przede wszystkim na ocenie biorównoważności badanej interwencji względem komparatorów. Porównanie bezpośrednio było możliwe do wykonania jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa BDDrFVIII względem rFVIII (Advate[®]) w populacji pediatrycznej. W celu uzupełnienia analizy, zestawiono wszystkie dostępne dane kliniczne z badań jednoramiennych, zarówno dla interwencji badanej, jak i dla komparatorów.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ są istotne klinicznie (jakość życia, profil bezpieczeństwa) lub bezpośrednio na nie wpływają, oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Jakość danych analizowanych uznano za niską lub bardzo niską, głównie ze względu na fakt, że większość wykorzystywanych danych stanowiły dane z badań jednoramiennych lub z pojedynczych grup w przypadku badań z grupą kontrolną. Należy podkreślić, że ilość dostępnych dowodów naukowych wynika z charakteru hemofilii A, która jest chorobą rzadką, dlatego też w myśl zasady *best available evidence*, w ramach analizy przedstawiono najlepsze dostępne dane (szczegółowy opis oceny w rozdziale 3.8.3). Badania, w których oceniano biorównoważność leków uznano za wiarygodne o wysokiej jakości. Ocenę oparto o europejskie wytyczne wydane przez EMA w 2010 roku [9]. Szczegółową ocenę badań opisano w rozdziale 3.8.3. Jedyne ograniczenie mogące w niewielkim stopniu wpływać na jakość otrzymanych wyników, zidentyfikowano w badaniu *Martinowitz 2011*, którego metodyki (sekwencyjne badanie nierandomizowane) według wytycznych EMA, nie można uznać za złoty standard w ocenie biorównoważności (randomizowane badanie typu *cross-over*). Na podstawie ww. wytycznych stwierdzono, iż w analizie biorównoważności oceniano krytyczne punkty

końcowe (pole powierzchni zmian stężenia leku w czasie oraz maksymalne stężenie leku we krwi).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Wyniki dotyczące skuteczność oparte zostały przede wszystkim na badaniach oceniających biorównoważność leków i uzupełnione o wyniki z eksperymentalnych oraz obserwacyjnych badań jednoramiennych. Należy podkreślić, że przedstawiono wszelkie dostępne dowody naukowe do oceny moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów w poszczególnych populacjach i stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak też badania obserwacyjne. Stwierdzono ponadto, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Główne wnioski dla populacji docelowej oparto na badaniach biorównoważności. Natomiast porównanie parametrów farmakokinetycznych dla moroktokogu alfa względem rFVIII (Advate[®]) oraz komparatorów względem siebie (preparat Advate[®] i NovoEight[®]) możliwe było wyłącznie w populacji PTP. Pomimo, iż preparaty te stanowiły komparatory w populacji PUP, prawdopodobnie wcześniejsze leczenie chorych nie miało wpływu na ocenę biorównoważności badanych leków, jako iż analizie poddaje się wówczas parametry farmakokinetyczne. Leki należące do grupy czynników krzepnięcia stanowią wyłącznie leczenie substytucyjne i swoim mechanizmem działania wywołują jedynie krótkotrwały efekt kliniczny, a badania zaprojektowano z odpowiednio długim, co najmniej 72-godzinnym okresem wymywania dla leków, przy wykazanym okresie półtrwania wynoszącym 11-13 godzin (wytyczne EMA z 2010 roku wskazują, że podanie kolejnej interwencji powinno być poprzedzone okresem wymywania, który powinien trwać co najmniej 5-krotną długość okresu półtrwania leku). Co więcej, w badaniu *Kessler 2005* oceniano biorównoważność BDDrFVIII względem czynnika pdFVIII niestanowiącego komparatora w niniejszej analizie (leku Hemofil M[®]). Jednakże z uwagi na nie odnalezienie dowodów naukowych w porównaniu z lekiem Immunate[®], uznano iż badanie to stanowi źródło najlepszych dostępnych danych do oceny skuteczności leczenia moroktokogiem alfa względem osoczopochodnych czynników krzepnięcia. Badania, których wyniki przedstawiono w formie zestawień, dotyczyły natomiast ściśle odpowiadających populacji docelowych dla obu porównań (PUP oraz PTP). Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe

informacje, badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Należy zwrócić uwagę, na fakt, iż nie odnaleziono odrębnych danych dla chorych w przedziale wiekowym obejmujących wyłącznie osoby w wieku 18-26 lat. Tak wąski przedział wiekowy został uwzględniony w analizie wyłącznie w związku z obecną sytuacją refundacyjną w Polsce (szczegółowo opisaną w APD [19]) i nie stanowi standardowej grupy chorych ocenianych w badaniach klinicznych. Dlatego też uwzględniając, iż chorzy ci stanowią subpopulację osób dorosłych, a ich aktywność fizyczna i zawodowa jest zbliżona do nastoletnich chorych, uznano, iż dla osób w wieku 18-26 lat można przyjąć skuteczność leczenia moroktokogiem alfa udowodnioną w ramach analizy szerszej grupy. W związku z powyższym wnioskowanie przeprowadzono jako wypadkową wniosków pochodzących z badań dla populacji pediatrycznej oraz dorosłych chorych (bez względu na ich wiek).

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, niemniej jednak, jedynie w 2 z nich oceniano badania dla moroktokogu alfa (przegląd *Franchini 2013* [39] oraz *Gruppo 2003* [41]), których wyniki przedstawiono również w niniejszym raporcie. W obydwóch przeglądach włączonym badaniem dla BDDrFVIII było badanie *Courter 2001a*. W ramach przeglądu *Franchini 2013* oceniano również badanie *Pollmann 2007*, a w ramach przeglądu *Gruppo 2003* - badanie *Courter 2001b* (autorzy przeglądu analizowali wyniki z badań, niezależnie od schematu leczenia stosowanego przez chorych – profilaktyczne lub na żądanie). Autorzy przeglądu *Franchini 2013* wnioskowali, iż rodzaj zastosowanego czynnika krzepnięcia nie ma znaczenia dla ryzyka wystąpienia inhibitora wśród uprzednio nieleczonych chorych z ciężką hemofilią A. W przeglądzie *Gruppo 2003* analizowano skuteczność FVIII u chorych (częstość występowania epizodów krwawień) w formie metaanalizy danych z badań o niskiej homogeniczności, przy przyjętych dodatkowych kryteriach ujednociających poszczególne wyniki. Dlatego też ze względu na niską wiarygodność oraz niespójność populacji z populacją docelową, wyniki z tego przeglądu należy uznać za nieodpowiednie do wnioskowania w niniejszym raporcie. Co więcej z uwagi na ograniczenia (szczegółowy opis w rozdziale 3.7), w opinii analityków tak skonstruowana metaanaliza nie powinna zostać wykonana, a w konsekwencji interpretowana w sposób przedstawiony przez autorów przeglądu. Ponadto, na podstawie oceny jakości przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR, jedynie przegląd *Franchini 2013*

uznano za przegląd wysokiej jakości (uzyskał 9/11 punktów), natomiast przegląd *Gruppo 2003* jako przegląd niskiej jakości (1/11 punktów).

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono planowanych lub trwających badań klinicznych zaprojektowanych w taki sposób, aby dostarczyły w przyszłości danych umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego lub pośredniego moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów.

Główne wnioski analizy dotyczącej populacji docelowej oparto na badaniach farmakokinetycznych, określających biorównoważność leków. Wnioskowanie na ich podstawie należy przyjąć za zasadne, gdyż wszystkie oceniane leki należą do tej samej grupy o identycznym mechanizmie działania, które z założenia nie powinny różnić się między sobą skutecznością, a jedynie sposobem otrzymywania oraz stopniem oczyszczenia produktu końcowego. Ponadto, zarówno wytyczne kliniczne, jak i obecnie obowiązujący *Program lekowy*, nie precyzują jaki konkretnie czynnik należy podawać chorym, a jedynie zalecenia odnoszą się do stopnia jego oczyszczenia (rodzaj czynnika). Na podstawie badań biorównoważności można wnioskować o zbliżonej skuteczności wszystkich analizowanych preparatów. Podejście to zostało uznane za właściwe we wcześniej wykonanych raportach dla leków takich jak: Nuwiq[®] oraz NovoEight[®], w przypadku porównywania leków z grupy FVIII, przy braku innych dowodów naukowych świadczących o ich porównywalnej skuteczności.

Za ważny aspekt w przypadku terapii hemofilii uznaje się problem występowania inhibitora po podaniu choremu czynnika VIII, który to jest szczególnie istotny w przypadku wieloletniego podawania leku. Dotyczy to w szczególności preparatów rekombinowanych, otrzymywanych na drodze hodowli komórek zwierzęcych, które przypuszczalnie mają wyższy potencjał immunogeny względem preparatów osoczopochodnych, pochodzących z materiału ludzkiego. Ocenę tego parametru wykonano na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego badania *SIPPET* [180], w którym częstość występowania inhibitora analizowano w grupie nieleczonych wcześniej niemowląt z hemofilią A. Chorzy otrzymywali rekombinowane lub osoczopochodne preparaty czynnika VIII. Częstość występowania inhibitora była istotnie wyższa w przypadku leczenia przy pomocy rFVIII w porównaniu z pdFVIII – wartość parametru HR wynosiła 1,87 (95% CI: 1,17; 2,96). W odniesieniu do występowania inhibitora o wysokim mianie, wyniki również świadczyły na korzyść pdFVIII, niemniej jednak nie były one istotne statystycznie (HR=1,69, 95% CI: 0,96; 2,98). Biorąc pod uwagę powyższe, chorych otrzymujących preparaty czynników krzepnięcia

powinno się w szczególnie sposób monitorować przez cały okres trwania profilaktyki, tak aby poprzez odpowiednie działania (terapia ITI) zapewnić im jak najlepsze leczenie. Z drugiej strony w badaniu *Hay 2015* (przeprowadzonym wśród wcześniej leczonych dorosłych chorych) wykazano, iż zmiana stosowanego czynnika krzepnięcia na lek ReFacto AF[®] nie zwiększa ryzyka występowania inhibitora u chorych. Ocenę wykonano na podstawie 12-miesięcznej obserwacji chorych po zmianie stosowanego preparatu [76]. Co więcej w raporcie dla leku ReFacto AF[®] wydanym przez EMA w 2009 roku, w opinii Komisji, dostępne dane kliniczne nie wskazują na wzrost ryzyka pojawienia się inhibitora u chorych otrzymujących moroktokog alfa względem innych rFVIII (w tym lek Advate[®]) [37]. Zważywszy na powyższe, należy uznać, iż wszystkie rekombinowane czynniki krzepnięcia charakteryzują się podobną, wyższą immunogennością względem czynników osoczopochodnych, jednakże nie różnią się między sobą.

Aktualny sposób refundacji leczenia profilaktycznego chorych na hemofilię A w Polsce jest odmienny w zależności od wieku chorego. W przypadku chorych do 18. roku życia, leczenie profilaktyczne finansowane jest w ramach Programu lekowego *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, natomiast starsi chorzy otrzymują profilaktykę w ramach *Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018*. Dlatego też wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy zostały podzielone na 2 moduły w zależności od wieku chorych. Rozszerzenie populacji w obecnie istniejącym Programie lekowym: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* do chorych do ukończenia 26. roku życia, ma za zadanie objęcie profilaktyką w jednolity sposób najbardziej aktywną grupę populacyjną, tak by młodzi ludzie mieli możliwość ukończenia studiów i wejścia w dorosłe życie z zabezpieczeniem w postaci postępowania profilaktycznego. Kontynuowanie profilaktyki krwawień z wykorzystaniem moroktokogu alfa u chorych do ukończenia 26. roku życia prowadzi do zmniejszenia ryzyka ewentualnych konsekwencji zdrowotnych zależnych od występujących krwawień, tak aby ujawniały się jak najpóźniej. Dodatkowo z uwagi, iż lek ReFacto AF[®] jest zaliczany do grupy rFVIII, III generacji – jego stosowanie minimalizuje ryzyko związane z ewentualnymi zakażeniami.

Obecnie w Polsce zdecydowanie mniejszy udział w rynku mają rekombinowane czynniki krzepnięcia (3% w 2013 roku). Natomiast warto zwrócić uwagę, iż w populacji docelowej u wszystkich chorych, niezależnie od rodzaju profilaktyki (pierwotna bądź wtórna), zalecaną formą postępowania profilaktycznego na całym świecie jest podawanie rekombinowanych

czynników krzepnięcia. Natomiast podział chorych na uprzednio leczonych i nieleczonych został wygenerowany wtórnie, wyłącznie na potrzeby obowiązującego *Programu lekowego* i nie powinien stanowić ograniczenia do rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia. Zapewnienie możliwie jak najlepszego leczenia dla wszystkich osób do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A, powinno być powszechnie dostępne, m.in. ze względów bezpieczeństwa leczenia, możliwych zagrożeń i konsekwencji zdrowotnych związanych z nieprawidłowym leczeniem, a także biorąc pod uwagę względy etyczne. Należy pamiętać, że nawet jeżeli w ostatnich latach nie rejestrowano przypadków chorych zakażonych przez stosowanie pdFVIII, takimi wirusami jak HIV czy HCV²⁴, w dalszym ciągu nie można wykluczyć ryzyka zakażenia chorych parwowirusami czy też wirusami do tej pory nieznanymi, których eliminacja z czynników otrzymywanych na bazie ludzkiego osocza jest niemożliwa. Temat ten poruszono również w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT z 2017 roku dla produktu leczniczego Rixubis[®] (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) [3], w której przedstawiono opinię organizacji reprezentujących pacjentów w Polsce (Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię oraz Stowarzyszenie Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne). Zwrócono w niej uwagę, iż pomimo znacznego zwiększenia bezpieczeństwa osoczo pochodnych preparatów krzepnięcia, w związku z modyfikacją procesu ich otrzymywania latach 90-tych ubiegłego wieku, nadal nie można wykluczyć ryzyka zakażenia bezotoczkowymi wirusami (parwowirus czy wirus B19) lub prionami. Nie można także wykluczyć pojawienia się nowych, nieznanych obecnie czynników zakaźnych. Dlatego też powinno się mieć na uwadze, iż wszyscy chorzy niezależnie od grupy wiekowej powinni w ramach profilaktyki mieć dostęp do produktów leczniczych najwyższej możliwej jakości, tj. rekombinowanych czynników VIII (bez ograniczenia stopnia generacji, w tym leku III generacji – ReFacto AF[®]).

Co więcej ważne jest, iż moroktokog alfa stanowi lek szeroko stosowany od wielu lat w praktyce klinicznej na całym świecie. Natomiast liczbę dostępnych dowodów naukowych dla tego preparatu, przy uwzględnieniu hemofilii A jako choroby rzadkiej, należy uznać za znaczną i wskazującą na skuteczność leku w profilaktyce krwawień u chorych.

²⁴ HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C), HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności)

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 47.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania moroktokogu alfa u chorych na hemofilię A

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
An Open-label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of B-domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog Alfa [AF-CC]) in Children with Hemophilia A	NCT00543439 Baza EU Clinical Trials Register: 2006-005575-17	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych	Pfizer	Randomizowane, otwarte, III fazy, typu <i>cross-over</i> , międzynarodowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych BDDrFVIII (Xyntha [®]) u uprzednio leczonych dzieci poniżej 6. r.ż., chorych na ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilię A (porównanie profilaktyki vs leczenie na żądanie).	Grudzień 2007	Kwiecień 2018
Non-interventional Study to Evaluate Efficacy and Safety of Refacto AF [®] in the Standard Prophylaxis Treatment of Children With Severe Hemophilia A	NCT02718677	Badanie w fazie przed rekrutacją chorych	Pfizer	Obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) stosowanego w ramach standardowej profilaktyki u dzieci chorych na ciężką hemofilię A w Rumunii.	Marzec 2016	Wrzesień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-label Study of the Safety and Efficacy of Refacto AF [®] in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings	NCT00950170 Baza EU Clinical Trials Register: 2008-008436-93	Badanie zakończone, nieopublikowane	Pfizer	Eksperymentalne, jednoramiennie, nierandomizowane, otwarte, IV fazy, międzynarodowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) u uprzednio nieleczonych dzieci poniżej 6. r.ż., chorych na ciężką hemofilię A.	Luty 2010	Listopad 2016
Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto Af – A Swedish Cohort Study	NCT02740413	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych	Pfizer	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe	Charakterystyka chorych na hemofilię oraz analiza stosowanej terapii i jej kosztów w ocenie leku ReFacto [®] / ReFacto AF [®] (hemofilia A) oraz leku Benefix [®] (hemofilia B) w Szwecji.	Styczeń 2016	Maj 2017
Individualized Tertiary Low Dose Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children with Arthropathy in China	NCT02116855	Brak danych na temat statusu rekrutacji chorych. Przewidywana data zakończenia badania minęła, a status badania nie był weryfikowany od 2 lat	Szpital Dziecięcy w Pekinie	Eksperymentalne, jednoramiennie, pojedynczo zaślepione (personel oceniający)	Ocena skuteczności i aspektów ekonomicznych leczenia profilaktycznego z zastosowaniem zindywidualizowanych, niskich, stopniowo eskalowanych dawek czynnika VIII u dzieci chorych na ciężką hemofilię A w Chinach.	Czerwiec 2014	Czerwiec 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Non-randomized, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Refacto AF [®] in Previously Treated Pediatric Subjects Less than Twelve Years of Age with Severe Hemophilia A (FVIII: <1%)	NCT00914459	Badanie zakończone nieopublikowane, z przedstawionymi wynikami.	Pfizer	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, IV fazy, międzynarodowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) u uprzednio leczonych dzieci poniżej 12. r.ż., chorych na ciężką hemofilię A. W badaniu chorzy otrzymywali zarówno profilaktykę pierwotną jak i wtórną (nie podano informacji jaki odsetek stanowili poszczególni chorzy). Natomiast dostępne wyniki podano dla chorych łącznie.	Grudzień 2009	Marzec 2016
Randomised Study of First TIME Immunotolerance Induction in Patients with Severe Type A Haemophilia with Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison of Induction of Immune Tolerance with FVIII Concentrates with or without Von Willebrand Factor Acronym: RES.I.S.T. – Naive	NCT01051544	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych	Centrum Medyczne Miasto Nadziei, w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>City of Hope Medical Center</i>)	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, z udziałem grup równoległych	Porównanie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda z koncentratem czynnika VIII pozbawionym tego czynnika (w tym produkt ReFacto [®]) pod względem zdolności do indukcji tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem i wysokim ryzykiem niepowodzenia terapii.	Czerwiec 2009	Czerwiec 2020

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Patients Switching To ReFacto AF [®] From ReFacto [®] Or Other Factor VIII Products In Usual Care Settings	NCT00884390 Baza EU Clinical Trials Register: 2008-007997-39	Badanie przerwane, z przedstawionymi wynikami. Badanie zostało przerwane za zgodą EMA, z powodu braku możliwości rekrutacji zaplanowanej liczby chorych. Badania nie przerwano ze względu na skuteczność lub bezpieczeństwo leku.	Pfizer	Eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte, IV fazy	Ocena bezpieczeństwa terapii w przypadku chorych, którzy zmienili terapię na lek ReFacto AF [®] z ReFacto [®] lub innego czynnika krzepnięcia VIII w ramach standardowej opieki zdrowotnej (w tym ocena profilaktyki krwawień). W badaniu chorzy otrzymywali zarówno profilaktykę pierwotną jak i wtórną (nie podano informacji jaki odsetek stanowili poszczególni chorzy). Natomiast dostępne wyniki podano dla chorych łącznie, bez podziału na grupy wiekowe (chorzy <18 r.ż. stanowili 20,2% chorych ogółem).	Maj 2009	Marzec 2013

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Hemophilia A" OR "Haemophilia A" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor VIII Deficiencies" OR "Factor 8 Deficiency" OR "Factor 8 Deficiencies" OR "F8 Deficiency" OR "classic haemophilia" OR "classic hemophilia" OR "true haemophilia" OR "true hemophilia"	20 546	574	12 399
#2	ReFacto OR "moroctocog alfa" OR "moroctocog alpha" OR "r-VIII SQ" OR BDDrFVIII OR "B-domain deleted rFVIII" OR "AF-CC" OR "Albumin Free-Cell Culture" OR "B-domain deleted recombinant factor VIII" OR "Xyntha"	424	19	497^^
#3	#1 AND #2	221	16^	279
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 770 428	n/d	13 197 364^^^
#5	#3 AND #4	106	n/d	207

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 14, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 2 (I etap)

^^zastosowano także deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej

^^^zastosowano także deskryptor pt dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 29.05.2017 r.

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap (badania pierwotne dla komparatorów)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Hemophilia A" OR "Haemophilia A" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor VIII Deficiencies" OR "Factor 8 Deficiency" OR "Factor 8 Deficiencies" OR "F8 Deficiency" OR "classic haemophilia" OR "classic hemophilia" OR "true haemophilia" OR "true hemophilia"	20 546	610	12 399
#2	"human coagulation" OR antihaemophilic OR antihemophilic OR "human blood clotting" OR "blood coagulation" OR "plasma-derived" OR "plasma derived" OR recombinant	525 041	19 261	330 450
#3	"factor VIII" OR "factor 8" OR "FVIII" OR "factor A"	73 012	3 080	41 215
#4	#2 AND #3	12 351	606	6 314
#5	rFVIII OR "pdFVIII" OR "pd-FVIII" OR "pd FVIII"	360	76	1 078
#6	Immunate OR Advate OR octocog OR NovoEight OR turoctocog OR NN7008	129	33	764^^
#7	#4 OR #5 OR #6	12 383	626	6 753
#8	#1 AND #7	3 954	248^	3 133
#9	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	12 754 158	n/d	13 177 549^^^
#10	#8 AND #9	2 225	n/d	2 222

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 192

^^zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^^zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 29.05.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 50.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	ReFacto	0
	Xyntha	0
	morocotocog	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ReFacto OR Xyntha OR morocotocog	373
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	ReFacto AF OR morocotocog	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ReFacto OR Xyntha OR morocotocog	28
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(ReFacto OR morocotocog OR Xyntha) AND prophylaxis	139
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ReFacto OR morocotocog OR Xyntha) AND prophylaxis	9
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ReFacto	0
	moroktokog	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 29.05.2017 r.

7.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 51.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących leczenia profilaktycznego moroktokogiem alfa u dzieci do 18. r.ż. chorych na hemofilię A

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Athale 2014</i> [33]	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 8/11	Baza <i>Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register</i> (w ramach CENTRAL); Abstrakty z konferencji EHA*, ASH**, z kongresów ISTH***, WFH [#] oraz corocznego spotkania BSH [^] ; Baza Medline (od stycznia 1946 r. 15.07.2013 r.); Czasopismo <i>Haemophilia</i> ; Baza Embase (od stycznia 1974 r. do 15.07.2013 r.); Baza CINAHL (od stycznia 1950 r. do 15.07.2013 r.); Dodatkowo: ClinicalTrials.gov (data wyszukiwania: 15.07.2013 r.); <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> ; bibliografie znalezionych pozycji.	Ocena efektów stosowania indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w leczeniu wrodzonej hemofilii A lub B powikłanej inhibitorem.	1 badanie RCT <i>Hay 2012</i> (niska vs wysoka dawka FVIII (różne preparaty)). Nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Nie znaleziono badań RCT porównujących ITI z alternatywnymi metodami eliminacji inhibitora (np. terapią omijającą inhibitor stosowaną wyłącznie podczas krwawienia). W znalezionym badaniu RCT, nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania skutecznie wywołanej ITI między różnymi zastosowanymi w badaniu schematami dawkowania FVIII, czego przyczyną może być niedokładność oszacowania wyników. Brakuje wysokiej jakości dowodów naukowych, pozwalających stwierdzić, że wysokie dawki ITI przyczyniają się do szybszej indukcji tolerancji, a co za tym idzie, mniejszej liczby powikłań związanych z krwawieniami. Wybór schematu leczenia ITI należy dostosować indywidualnie do każdego chorego, dopóki dalsze badania nie dostarczą dodatkowych informacji.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Franchini 2013 [39]</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 9/11	Baza Medline (od 1966 r. do I-go tyg. marca 2013 r.); Baza Embase (od 1980 r. do I-go tyg. marca 2013 r.); Abstrakty z konferencji nt. zaburzeń hematologicznych; Bibliografie znalezionych pozycji; Czasopisma i przeglądy dot. zakrzepicy i hemostazy.	Ocena zależności między częstością występowania inhibitorów a rodzajem zastosowanego FVIII wśród uprzednio nieleczonych chorych z ciężką hemofilią A.	28 badań obserwacyjnych, prospektywnych, nierandomizowanych. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>Courter 2001a</i> ; ⊗ <i>Pollmann 2007</i> .	Wnioski płynące z wszystkich włączonych do przeglądu badań, pozwalają stwierdzić, że rodzaj zastosowanego produktu zawierającego FVIII nie ma znaczenia dla ryzyka wystąpienia inhibitora wśród uprzednio nieleczonych chorych z ciężką hemofilią A. Włączone do niniejszej analizy badania <i>Courter 2001a</i> oraz <i>Pollmann 2007</i> wykazały, że odpowiednio spośród 101 oraz 16 osób włączonych do badania, rozwój inhibitorów stwierdzono u 32 i 3 chorych (31,7% i 18,8%), jednak wyniki te dotyczą zarówno populacji leczonej profilaktycznie, jak i na żądanie.
<i>Iorio 2011 [42]</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 8/11	Baza <i>Group's Coagulopathies Trials Register</i> (ostatnie wyszukiwanie: 7.04.2011 r.); Abstrakty z konferencji EHA*, ASH**, kongresów WFH oraz corocznego spotkania BSH^; Baza Medline (od stycznia 1966 r. do 14.02.2011 r.); Baza Embase (od 1988 r. do 14.02.2011 r.); Baza CENTRAL (od 1948 r. do 4. nakładu, 2010 r.); Dodatkowo: Bibliografie znalezionych pozycji; dokumenty z obrad ISTH*** oraz EAHAD^^ (od 2004 r. do 2010 r.).	Ocena skuteczności profilaktycznej terapii czynnikami krzepnięcia krwi w leczeniu chorych na hemofilię A lub B.	6 badań RCT: 2 z grupami równoległymi, 4 typu <i>cross-over</i> . Badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Istnieją silne dowody pochodzące z badań RCT oraz badań obserwacyjnych, pozwalające stwierdzić, że w porównaniu z leczeniem na żądanie, terapia profilaktyczna przyczynia się do zachowania sprawności stawów wśród dzieci chorych na hemofilię. Brakuje dowodów naukowych z badań RCT, aby potwierdzić wnioski wyciągnięte na podstawie wyników uzyskanych w badaniach obserwacyjnych, że terapia profilaktyczna zmniejsza liczbę krwawień oraz powikłań krwotocznych wśród chorych, u których obecne są uszkodzenia stawów. Konieczne są dalsze dobrze zaprojektowane badania RCT i prospektywne badania obserwacyjne, aby ustalić najlepszy schemat leczenia profilaktycznego oraz by ocenić skuteczność profilaktyki czynnikami krzepnięcia wśród osób dorosłych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Gruppo 2003 [41]	Cook: 4/5 (brak zastosowanej strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: 1/11	Baza Medline; Wyszukiwarka Google (raporty i abstrakty z konferencji, zbiory referencji, publikacje w czasopismach); Bibliografie znalezionych pozycji; Czasopismo <i>Haemophilia, Thrombosis and Haemostasis</i> ; Abstrakty ze spotkań ASH** oraz ISTH***; Nie przedstawiono daty przeszukania baz.	Ocena występowania różnicy w czasie utrzymywania się stężenia terapeutycznego leku oraz jego wpływu na pojawienie się krwawienia podczas stosowania pełnołańcuchowych (FLFVIII) oraz pozbawionych domeny B (BDDrFVIII) rekombinowanych czynników VIII w leczeniu profilaktycznym hemofilii A.	13 badań obserwacyjnych: 4 prospektywne, 9 retrospektywnych oraz 27 badań dot. farmakokinetyki Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>Courter 2001a</i> ; ⊗ <i>Courter 2001b</i> .	Wyniki metaanalizy danych dla wszystkich włączonych przez autorów przeglądu badań, sugerują, że epizody krwawień podczas terapii profilaktycznej mogą wystąpić klinicznie istotnie częściej wśród chorych otrzymujących BDDrFVIII niż u otrzymujących FLFVIII, czego odzwierciedleniem mogą być wyniki dot. okresu półtrwania – okres ten jest krótszy dla BDDrFVIII. Należy jednakże podkreślić, że wyniki oraz wnioski przedstawione przez autorów przeglądu dotyczą znacząco szerszej grupy chorych, względem populacji docelowej w niniejszej analizie. Autorzy przeglądu poddali metaanalizie wyniki dla badań przeprowadzonych na różnych populacjach chorych, o niehomogenicznych okresach obserwacji, a także ujednoliciając wyniki na podstawie przyjętych wewnętrznie, niezwalidowanych kryteriów. Natomiast na podstawie badania spełniającego kryteria niniejszego raportu (badania <i>Courter 2001a</i> oraz <i>Courter 2001b</i>), nie jest możliwe sformułowanie analogicznych wniosków. Wynika to z metodyki badania – badanie jednoramienne nieporównujące bezpośrednio BDDrFVIII z FLFVIII.

*Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (EHA, ang. *European Haematology Association*)

**Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ASH, ang. *American Society of Haematology*)

***Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

#Światowa Federacja Hemofilii (WFH, ang. *World Federation of Hemophilia*)

^Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (BSH, ang. *British Society for Haematology*)

^^Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych (EAHAD, ang. *European Association for Haemophilia and Allied Disorders*)

7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 52.
Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR

Pytanie		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA			
		<i>Athale 2014</i>	<i>Franchini 2013</i>	<i>Iorio 2011</i>	<i>Gruppo 2003</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	NIE	TAK	NIE	NIE
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniami)?	TAK	TAK	TAK	NIE
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej lub danych nieopublikowanych)?	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	TAK	TAK	TAK	NIE
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	NIE
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	TAK	TAK	TAK	NIE
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	TAK	TAK	TAK	NIE

Pytanie		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA			
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK	TAK	TAK	NIE
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>) za pomocą metody graficznej <u>lub</u> testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥ 10 badań włączonych)?	TAK	TAK	TAK	NIE
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	NIE	NIE	NIE	NIE
Suma punktów		8	9	8	1
<p><5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości ≥ 5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości ≥ 9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości</p>					

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. II etap przeglądu systematycznego

7.6.1.1. Badanie Collins 2014

Collins 2014 [34]
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloramienne, wieloośrodkowe (z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla 3 ramion – moroktokog alfa (ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®]) oraz oktokog alfa (Advate[®]))</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono uprzednio nieleczonych chorych z ciężką hemofilią A, urodzonych w Wielkiej Brytanii pomiędzy 1 stycznia 2000 r. a 31 grudnia 2011 r., których dane pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię (w tym 88 osób z badania RODIN/PedNet);</p> <p>Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Czynniki zakłócające: **; Oceny efektów zdrowotnych: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 61 (13,0%) z 468 chorych, w tym 33 (7,1%) chorych z powodu poprzedniego leczenia poza terenem Wielkiej Brytanii, 22 (4,7%) chorych z powodu terapii więcej niż jednym rodzajem rekombinowanego FVIII w I okresie raportowania, 4 (0,9%) chorych w wyniku zgonu w pierwszym roku życia, 2 (0,4%) chorych z powodu terapii lekiem I generacji Helixate[®] zastosowanym jako pierwsza terapia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Sponsor: UKHCDO; Liczba ośrodków: 51 (Wielka Brytania); Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, u których wykryto obecność inhibitora: mediana (IQR) [mies.]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rFVIII (Advate[®]): 7,4 (3,4; 13,0); ⊗ czas ekspozycji na lek – chorzy u których wykryto obecność inhibitora: mediana (IQR) [dni]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ BDDrFVIII (ReFacto[®]): 28,5 (19,0; 55,8); ⊗ BDDrFVIII (ReFacto AF[®]): 9,0 (7,0; 16,0); ⊗ rFVIII (Advate[®]): 17,5 (10,3; 27,8); ⊗ rFVIII (Kogenate Bayer[®]/Helixate[®]): 15,0 (8,0; 31,0); ⊗ rFVIII (Recombinate[®]): 6,0 (4,0; 8,0); ⊗ chorzy ogółem: 16,0 (9,0; 30,0); ⊗ chorzy, u których nie wykryto obecności inhibitora: mediana (IQR) [mies.]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rFVIII (Advate[®]): 49,5 (36,0; 61,5); ⊗ BDDrFVIII (ReFacto[®]): 59,2 (36,0; 115,5); ⊗ BDDrFVIII (ReFacto AF[®]): 18,0 (12,0; 27,9) ⊗ rFVIII (Kogenate Bayer[®]/Helixate[®]): 36,0 (16,0; 69,0); ⊗ rFVIII (Recombinate[®]): 12,0 (6,0; 30,0); ⊗ chorzy ogółem: 45,0 (24,0; 61,7). <p>Okres obserwacji trwał od stycznia 2000 roku do momentu zmiany leku, wykrycia obecności inhibitora, wyprowadzenia się za granicę lub do 30 czerwca 2013 roku (maksymalnie 14 lat).</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
Kryteria włączenia:

Collins 2014 [34]

- ⊗ ciężka hemofilia A;
- ⊗ brak wcześniejszego leczenia;
- ⊗ chorzy urodzeni pomiędzy 1 stycznia 2000 r., a 31 grudnia 2011 r. na terytorium Wielkiej Brytanii;
- ⊗ czas ekspozycji na lek ≥ 75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora (chorzy z badania RODIN/PedNet).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ imigranci (ze względu na brak dostępności pełnej historii leczenia);
- ⊗ stosowanie w pierwszym roku leczenia >1 rodzajem leku zawierającego rekombinowany czynnik VIII (brak informacji, który lek został użyty jako pierwszy);
- ⊗ zgon chorego w pierwszym roku życia (zbyt krótki okres obserwacji);
- ⊗ stosowanie leku Helixate[®] (I generacji), ze względu na zbyt małą liczbę osób ostatecznie stosujących ten lek.

Dane demograficzne

Parametr		BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	BDDrFVIII (ReFacto [®])	rFVIII (Advate [®])
Liczba chorych		44	52	172
Mężczyźni, n (%)		b/d*	b/d*	b/d*
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek, mediana (IQR) [mies.]		10 (7; 13)	7 (3; 10)	9 (2; 13)
Rasa, n (%)	Biała	41 (93,2)	44 (84,6)	147 (85,5)
	Inna niż biała	3 (6,8)	8 (15,4)	25 (14,5)
	Nieznana	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Typ mutacji genu czynnika VIII**, n (%)	Wysokiego ryzyka, włączając inwersje	28 (63,6)	35 (67,3)	103 (59,9)
	Inwersje	21 (47,7)	28 (53,8)	79 (45,9)
	Niskiego ryzyka	12 (27,3)	14 (26,9)	56 (32,6)
	Nieznane	4 (9,1)	3 (5,8)	13 (7,6)
	Wysokiego ryzyka, wykluczając inwersje	7 (15,9)	7 (13,5)	24 (14,0)
Hemofilia w rodzinie, n (%)	Tak	20 (45,5)	29 (55,8)	100 (58,1)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
Występowanie inhibitora FVIII wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)	Tak	0 (0,0)	7 (13,5)	15 (8,7)
	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Intensywne leczenie w czasie pierwszej ekspozycji na lek, n (%)	Tak	4 (9,1)	7 (13,5)	26 (15,1)
	Brak danych	0 (0,0)	2 (3,8)	3 (1,7)
Intensywne leczenie w trakcie pierwszych 50 dni ekspozycji na lek (wyłączając pierwszą ekspozycję) przed rozwojem inhibitora, n (%)	Tak	20 (45,5)	28 (53,8)	73 (42,4)
	Brak danych	1 (2,3)	2 (3,8)	5 (2,9)
Czas ekspozycji na lek do wykrycia obecności inhibitora, mediana (IQR) [dni]		9 (7; 16)	28,5 (19; 55,75)	17,5 (10,25; 27,75)
Chorzy uczestniczący w badaniu RODIN/PedNet, n (%)		5 (11,4)	12 (23,1)	48 (27,9)

Collins 2014 [34]				
Parametr		rFVIII (Kogenate Bayer [®] /Helixate [®])	rFVIII (Recombinat e [®])	Chorzy ogółem
Liczba chorych		128	11	407
Mężczyźni, n (%)		b/d*	b/d*	b/d*
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek, mediana (IQR) [mies.]		10 (5; 15)	9 (2; 15)	9 (4; 13)
Rasa, n (%)	Biała	112 (87,5)	10 (90,9)	354 (87,0)
	Inna niż biała	16 (12,5)	1 (9,1)	53 (13,0)
	Nieznana	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Typ mutacji genu czynnika VIII**, n (%)	Wysokiego ryzyka, włączając inwersje	71 (55,5)	7 (63,6)	244 (60,0)
	Inwersje	55 (43,0)	6 (54,5)	189 (46,4)
	Niskiego ryzyka	48 (37,5)	3 (27,3)	133 (32,7)
	Nieznane	9 (7,0)	1 (9,1)	30 (7,4)
	Wysokiego ryzyka, wykluczając inwersje	16 (12,5)	1 (9,1)	55 (13,5)
Hemofilia w rodzinie, n (%)	Tak	77 (60,2)	6 (54,5)	232 (57,0)
	Brak danych	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Występowanie inhibitora FVIII wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)	Tak	18 (23,4)	1 (16,7)	41 (17,7)
	Brak danych	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Intensywne leczenie w czasie pierwszej ekspozycji na lek, n (%)	Tak	17 (13,3)	2 (18,2)	56 (13,8)
	Brak danych	3 (2,3)	0 (0,0)	8 (2,0)
Intensywne leczenie w trakcie pierwszych 50 dni ekspozycji na lek (wyłączając pierwszą ekspozycję) przed rozwojem inhibitora, n (%)	Tak	48 (37,5)	6 (54,5)	175 (43,0)
	Brak danych	5 (3,9)	0 (0,0)	13 (3,2)
Czas ekspozycji na lek do wykrycia obecności inhibitora, mediana (IQR) [dni]		15 (8; 31)	6 (4; 8)	16 (9; 30)
Chorzy uczestniczący w badaniu RODIN/PedNet, n (%)		21 (16,4)	2 (18,2)	88 (21,6)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ BDDrFVIII (ReFacto[®]); ⊗ BDDrFVIII (ReFacto AF[®]). <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rFVIII (Advate[®]) ⊗ rFVIII (Kogenate Bayer[®] /Helixate NexGen[®]) ⊗ rFVIII (Recombinat e[®]). <p>W badaniu nie opisano, w jakich schematach podawane były leki. Ze względu na fakt, że informacje pozyskano z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, które zawierają informacje ze wszystkich ośrodków w Wielkiej Brytanii, w których leczy się hemofilię, można wnioskować, że schemat leczenia odpowiadał stosowanemu w danym ośrodku.</p> <p>W publikacji nie podano informacji jaki odsetek chorych stanowili chorzy otrzymujący leczenie jako standardową profilaktykę krwawień. Ponieważ w badaniu uczestniczyli chorzy z Wielkiej Brytanii, których dane pozyskano z</p>				

Collins 2014 [34]

Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, przyjęto odsetek podany przez UKHCDO zamieszczony w opublikowanym raporcie dla okresu kwiecień 2011 – marzec 2012. Odsetek ten wynosił 70,78% dla ogólnej populacji i obejmował chorych we wszystkich grupach wiekowych, przy czym z uwagi na obecną praktykę kliniczną, w której leczenie profilaktyczne stosuje się przede wszystkim w grupie chorych dzieci [12], można przypuszczać, że w populacji pediatrycznej przyjęty odsetek będzie wyższy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) vs rFVIII (Advate[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) vs rFVIII (Advate[®]):

- ⊗ PUP – chorzy pediatryczni (moduł 1):
 - ⊗ ryzyko występowania inhibitora FVIII;
 - ⊗ częstość występowania inhibitora FVIII;
 - ⊗ szczytowe miano inhibitora FVIII.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dla wszystkich chorych łącznie;
- ⊗ wyniki dla kohort otrzymujących preparaty Kogenate Bayer[®]/Helixate NexGen[®] oraz Recombinate[®].

*w publikacji nie podano informacji jaki odsetek stanowiła płeć męska, niemniej jednak biorąc pod uwagę etiologię choroby, należy przyjąć iż w badaniu odsetek mężczyzn był równy lub bliski 100%

**mutacje genu kodującego czynnik VIII, sklasyfikowano jako: wysokiego ryzyka (liczne delecje, mutacje nonsensowne, inwersja intronu 1 i 22), niskiego ryzyka (nieliczne delecje i insercje, mutacje braku sensu oraz mutacje miejsc składania) lub nieznanne (brak wykrytych mutacji lub nieznaną mutacją). Klasyfikacja ta odpowiada klasyfikacji użytej w badaniu *RODIN/PedNet*

7.6.1.2. Badanie RODIN/PedNet

RODIN/PedNet (publikacja Gouw 2013a) [40]				
METODYKA				
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wieloramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe (z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych BDDrFVIII (ReFacto[®]), N=77 oraz rFVIII (Advate[®]), N=157);</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania kolejno włączono uprzednio nieleczone chore dzieci z ciężką hemofilią A, urodzone pomiędzy 1 stycznia 2000 r. a 1 stycznia 2010 r., które zostały zdiagnozowane w 1 z 29 ośrodków badawczych, w których leczy się hemofilię;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Ocena efektów zdrowotnych: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 574 chorych ostatecznie włączonych do analizy utracono łącznie 58 (10,1%) chorych, w tym 47 (8,2%) chorych z powodu danych dostępnych tylko do 9 stycznia 2010 r. oraz 11 (1,9%) chorych z powodu braku zaktualizowanych danych z powodu: przeprowadzki do innego miasta – 3 (0,5%) chorych, zgonu na skutek krwotoku śródczaszkowego – 2 (0,3%) chorych, utraty z okresu obserwacji – 1 (0,2%) chorych, nieznanymi powodów – 5 (0,9) chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Sponsor: Bayer Healthcare, Baxter BioScience;</p> <p>Liczba ośrodków: 29 (w Europie, Kanadzie i Izraelu);</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 75 ED lub do wystąpienia inhibitora;</p> <p>Czas ekspozycji na lek, mediana (IQR) [dni]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rFVIII II generacji (BDDrFVIII – ReFacto[®]): 18,5 (8,0; 26,3); ⊗ rFVIII III generacji – Advate[®]: 17,0 (9,8; 25,3); ⊗ rFVIII II generacji: 12,0 (5,0; 22,5); ⊗ rFVIII I generacji: 18,0 (11,3; 31,8); ⊗ pdFVIII: 12,0 (5,0; 21,0); ⊗ chorzy ogółem: 15,0 (7,0; 25,0). <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p<0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężka hemofilia A (FVIII <0,01 IU/ml); ⊗ brak wcześniejszego leczenia; ⊗ chorzy urodzeni pomiędzy 1. stycznia 2000 r., a 1. stycznia 2010 r.; ⊗ czas ekspozycji na lek ≥75 ED lub do momentu stwierdzenia obecności inhibitora; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stwierdzona obecność inhibitora. 				
Dane demograficzne				
Parametr	rFVIII II generacji (BDDrFVIII)	rFVIII (Advate [®])	rFVIII I generacji	
Liczba chorych	77	157	59	
Mediana wieku (IQR)[lata]	9,1 (5,7; 10,5)	4,6 (3,5; 6,5)	9,3 (8,4; 10,8)	
Liczba mężczyzn, n (%)	b/d*	b/d*	b/d*	
Rasa, n (%)	Biała	73 (94,8)	137 (87,3)	54 (91,5)
	Inna	4 (5,2)	20 (12,7)	5 (9,3)
Typ mutacji genu czynnika	Wysokiego ryzyka	37 (48,1)	95 (60,5)	35 (59,3)

RODIN/PedNet (publikacja Gouw 2013a) [40]				
VIII**, n (%)	Niskiego ryzyka	20 (26,0)	45 (28,7)	18 (30,5)
Hemofilia w rodzinie, n (%)		35 (45,5)	86 (54,8)	32 (54,2)
Występowanie inhibitora FVIII wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)		14 (18,2)	22 (14,0)	11 (18,6)
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek, mediana (IQR) [mies.]		8,8 (2,9; 14,0)	9,9 (5,3; 13,5)	9,7 (3,8; 11,6)
Chorzy, którzy zmieniali markę stosowanego czynnika VIII w trakcie leczenia, n (%)		15 (19,5)	4 (2,5)	25 (42,4)
Chorzy, którzy zmieniali stosowany czynnik VIII z pdFVIII, n (%)		1 (1,3)	0 (0,0)	0
Liczba chorych leczonych profilaktycznie (w czasie pierwszych 50 ED), n (%)		62 (80,5)	110 (70,1)	40 (67,8)
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek w leczeniu profilaktycznym, mediana (IQR) [mies.]		16,9 (13,1; 31,4)	16,8 (13,1; 23,9)	18,4 (14,2; 26,4)
Zabieg chirurgiczny w przeszłości, n (%)		28 (36,4)	46 (29,3)	18 (30,5)
Leczenie epizodu krwawienia w czasie pierwszej ekspozycji na lek, n (%)	≥3 dni	20 (26,0)	40 (25,5)	15 (25,4)
	≥5 dni	14 (18,2)	28 (17,8)	9 (15,3)
	≥10 dni	7 (9,1)	13 (8,3)	3 (5,1)
Parametr		rFVIII II generacji	pdFVIII	Chorzy ogółem
Liczba chorych		183	88	574
Mediana wieku (IQR)[lata]		6,1 (3,8; 8,5)	6,4 (4,2; 9,6)	6,4 (4,0; 8,9)
Liczba mężczyzn, n (%)		b/d*	b/d*	b/d*
Rasa, n (%)	Biała	167 (91,3)	81 (92,0)	521 (90,8)
	Inna	16 (8,7)	7 (8,0)	53 9 (9,2)
Typ mutacji genu czynnika VIII**, n (%)	Wysokiego ryzyka	100 (54,6)	56 (63,6)	331 (57,7)
	Niskiego ryzyka	60 (32,8)	28 (31,8)	172 (30,0)
Hemofilia w rodzinie, n (%)		66 (36,1)	44 (50,0)	270 (47,0)
Występowanie inhibitora FVIII wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)		16 (8,7)	20 (22,7)	83 (14,5)
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek, mediana (IQR) [mies.]		10,2 (7,5; 14,1)	7,9 (3,7; 12,8)	9,8 (5,4; 13,5)
Chorzy, którzy zmieniali markę stosowanego czynnika VIII w trakcie leczenia, n (%)		16 (8,7)	28 (31,8)	94 (16,4)
Chorzy, którzy zmieniali stosowany czynnik VIII z pdFVIII, n (%)		2 (1,1)	17 (19,3)	20 (3,5)
Liczba chorych leczonych profilaktycznie (w czasie pierwszych 50 ED), n (%)		125 (68,3)	67 (76,1)	411 (71,6)
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano lek w leczeniu profilaktycznym, mediana (IQR) [mies.]		17,4 (12,6; 25,3)	13,3 (9,6; 19,8)	16,7 (12,4; 24,3)
Zabieg chirurgiczny w przeszłości, n (%)		33 (18,0)	16 (18,2)	144 (25,1)
Leczenie epizodu	≥3 dni	41 (22,4)	30 (34,1)	149 (26,0)

RODIN/PedNet (publikacja Gouw 2013a) [40]				
krwawienia w czasie pierwszej ekspozycji na lek, n (%)	≥5 dni	21 (11,5)	24 (27,3)	98 (17,1)
	≥10 dni	4 (2,2)	11 (12,5)	40 (7,0)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: rFVIII II generacji (BDDrFVIII – ReFacto[®]):</p> <p>Interwencja kontrolna: rFVIII (Advate[®]).</p> <p>Informacje do badania pozyskano m.in. z Krajowej Bazy Danych Chorych na Hemofilię, zawierającej informacje z ośrodków w Europie, Kanadzie oraz Izraelu oraz z internetowej bazy dzienników chorego.</p> <p><u>Terapię profilaktyczną</u> zdefiniowano jako co najmniej 3 kolejne dni ekspozycji na czynnik VIII w czasie co najmniej 2 tygodni:</p> <p>Interwencja badana: rFVIII II generacji (BDDrFVIII – ReFacto[®]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 47,2 (30,9; 53,8); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 1,0 (1,0; 2,0). <p>Interwencja kontrolna: rFVIII (Advate[®]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 42,0 (30,8; 50,0); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 2,0 (1,0; 3,0). <p>Interwencja kontrolna: rFVIII II generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 44,6 (29,7; 50,0); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 1,0 (1,0; 2,0). <p>Interwencja kontrolna: rFVIII I generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 47,2 (42,0; 52,7); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 1,5 (1,0; 2,0). <p>Interwencja kontrolna: pdFVIII:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 44,6 (29,4; 58,8); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 2,0 (1,0; 2,0). <p>Interwencja kontrolna: chorzy ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawka, mediana (IQR) [IU/kg]: 44,6 (32,1; 50,0); ⊗ częstotliwość podawania leku, mediana (IQR) [liczba infuzji/tydzień]: 1,0 (1,0; 2,0). <p>Zastosowano pięć produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia: Advate[®] (9297 dni ekspozycji), Kogenate FS[®] Bayer/Helixate FS[®] Nexgen (9143 dni ekspozycji), Refacto[®] (4491 dni ekspozycji), Recombinate[®] (2464 dni ekspozycji), Refacto AF[®] (163 dni ekspozycji) i Kogenate[®] (103 dni ekspozycji).</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PUP – chorzy ogółem (moduł 1) – wyniki dla BDDrFVIII II generacji (ReFacto[®]) oraz rFVIII (Advate[®]): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ryzyko występowania inhibitora FVIII; ⊗ częstość występowania inhibitora FVIII; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla wszystkich chorych ogółem; ⊗ wyniki dla kohort otrzymujących lek inny niż BDDrFVIII II generacji (ReFacto[®]) oraz rFVIII (Advate[®]). 				

*w publikacji nie podano informacji jaki odsetek stanowiła płeć męska, niemniej jednak biorąc pod uwagę etiologię choroby, należy przyjąć iż w badaniu odsetek mężczyzn był równy lub bliski 100%

**mutacje genu kodującego czynnik VIII, sklasyfikowano jako: wysokiego ryzyka (liczne delecje, mutacje nonsensowne, inwersja intronu 1 i 22), niskiego ryzyka (nieliczne delecje i insercje, mutacje braku sensu oraz mutacje miejsc składania)

7.6.1.3. Badanie *Recht 2009* – 310

Recht 2009 – 310 (publikacja *Recht 2009* oraz raport EMA 2009)^[37, 49]

METODYKA

Badanie eksperymentalne podzielone na 2 etapy:

etap I: randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu *cross-over* (ocena biorównoważności BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz rFVIII (Advate[®]));

etap II: otwarte, jednoramienne 6-miesięczne przedłużenie badania (ocena bezpieczeństwa i skuteczności BDDrFVIII (ReFacto AF[®]));

(z uwagi na kryterium populacji i podział chorych na moduły wiekowe, w analizie przedstawiono wyniki dla II etapu uprzednio leczonych chorych ogółem – N=94 oraz chorych w wieku <17 lat – N=18. Ponadto, przedstawiono również wyniki z etapu I, w celu wykazania biorównoważności BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) względem rFVIII (Advate[®]), N=30);

Opis metody randomizacji: etap I (b/d), etap II (b/d);

Zaślepienie: etap I (tak, podwójne), etap II (brak – przedłużenie badania);

Opis metody zaślepienia: etap I (brak), etap II (n/d);

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 4 (4,3%) z 94 chorych – w badaniu nie podano powodu utraty chorych (utrata chorych dotyczy II etapu badania);

Skala NICE: 6/8 (brak informacji o ilości ośrodków, w którym prowadzone było badanie, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno) – II etap;

Wyniki dla populacji ITT^{^^}:

- ⊗ tak – wszyscy chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne (populacja ITT); N=94;
- ⊗ nie – chorzy, u których ED \geq 50 dni (populacja zgodna z protokołem – PP, ang. *per-protocol*); N=89;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Wyeth;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji:

I etap:

Okres, w którym chorzy brali udział w I etapie badania wynosił 28 dni.

Faza *cross-over* składała się z jednorazowego podania BDDrFVIII (ReFacto AF[®]), a następnie po co najmniej 3-dniowym okresie wymywania – jednorazowego podania rFVIII (Advate[®]) – lub odwrotnie;

II etap:

- ⊗ mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych włączonych do badania wynosiła: 34,4 tygodnie (zakres: 21,3; 43) – około 7,9 mies.;
- ⊗ mediana czasu ekspozycji na lek dla wszystkich chorych wynosiła 76 dni (zakres: 1; 92);

Analiza statystyczna:

- ⊗ **ocena biorównoważności:** analiza wariancji dla dwóch okresów badania typu *cross-over*. Biorównoważność stwierdzono, gdy dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności AUC_t, AUC_∞ i K-value mieścił się w 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego;
- ⊗ **ocena skuteczności i bezpieczeństwa:** statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: I etap (*equivalence*), II etap (n/d).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ mężczyźni;
- ⊗ ciężka (FVIII: \leq 1% w I etapie) lub ciężka i umiarkowanie ciężka hemofilia A (FVIII: \leq 2% w II etapie);
- ⊗ wiek \geq 12 lat;
- ⊗ ekspozycja na wcześniej stosowany czynnik VIII trwająca \geq 150 ED;
- ⊗ brak obecności inhibitora FVIII (ocena laboratorium lokalnego i centralnego);
- ⊗ prawidłowa czynność wątroby i nerek;
- ⊗ liczba płytek krwi \geq 100 000/ μ l;
- ⊗ całkowita liczba limfocytów CD4 (ang. *cluster of differentiation*, antygen różnicowania komórkowego) $>$ 400 komórek/ μ l;
- ⊗ czas protrombinowy w normie oraz znormalizowany czas protrombinowy \leq 1,5;
- ⊗ w przypadku chorych poddanych terapii przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby lub ludzkiemu

Recht 2009 – 310 (publikacja Recht 2009 oraz raport EMA 2009)^[37, 49]

- ⊗ wirusowi niedoboru odporności – schemat leczenia powinien być stabilny;
- ⊗ możliwość zaprzestania infuzji FVIII na czas ≥ 72 godz. przed każdorazową oceną aktywności FVIII oraz obecności inhibitora.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stwierdzona obecność inhibitora FVIII ($\geq 0,6$ BU/ml) w wywiadzie;
- ⊗ obecność innych zaburzeń krzepnięcia krwi;
- ⊗ terapia ocenianym lekiem / wyrobem medycznym ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ regularna terapia lekami antyfibrynolitycznymi lub innymi lekami wpływającymi na funkcje płytek krwi;
- ⊗ terapia lekami immunosupresyjnymi;
- ⊗ stwierdzona nadwrażliwość na białka chomika w wywiadzie;
- ⊗ planowana operacja przypadająca na czas przebiegu badania.

Dane demograficzne – chorzy ogółem*

Parametr	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])	
Liczba chorych ogółem	94	
Liczba chorych ocenianych w I etapie badania	30	
Mężczyźni, n (%)	30 (100,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	24 (12; 60)*	
Chorzy w danym przedziale wiekowym, n (%)	<16 lat	17 (18,1)*
	<17 lat	18 (19,1)*
	≥ 16 lat	77 (81,9)*
	≥ 17 lat	76 (80,1)*
Rasa, n (%)	Biała	89 (94,7)*
	Azjatycka	1 (1,1)*
	Inna	4 (4,3)*
Chorzy z wirusem HIV, n (%)	9 (9,6)*	
Chorzy z HCV, n (%)	66 (70,2)*	
Stawy podatne na krwawienia, n (%)**	74 (78,7)*	

INTERWENCJA
Etap I:

Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto AF[®]), podawany w dawce 50 IU/kg.

Interwencja referencyjna: rFVIII (Advate[®]) podawany w dawce 50 IU/kg.

Leki stosowano w oparciu o podane przez producenta dane dotyczące aktywności czynnika VIII, w oparciu o ustaloną prospektywnie, w sposób randomizowany przypisaną sekwencję leczenia. Oceniano 4 partie każdego leku. Chory otrzymywał pojedynczą dawkę BDDrFVIII (ReFacto AF[®]), a następnie pojedynczą dawkę rFVIII (Advate[®]) (lub odwrotnie). Obydwie infuzje leków, podawano w 28-dniowym przedziale czasowym, przy czym konieczny był ≥ 72 -godzinny okres wymywania leku poprzedzający podanie kolejnego czynnika VIII.

Całkowita liczba infuzji zastosowanych w ramach etapu I, dla wszystkich chorych podczas badania, wynosiła 146.

Etap II:

Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) stosowany rutynowo w profilaktyce krwawień do 6 miesięcy lub do 50 ED, według schematu:

- ⊗ wszyscy chorzy przez okres ≥ 50 ED: 30 ± 5 IU/kg, 3 razy/tydzień;
- ⊗ w przypadku wystąpienia 2 nagłych krwawień w dużym stawie lub ≥ 3 nagłych krwawień w dowolnym miejscu w ciągu 28 dni: eskalacja dawki do 45 ± 5 IU/kg, 3 razy/tydzień.

O przebiegu terapii decydował badacz (lub chory poinstruowany uprzednio przez badacza), bazując na wytycznych zawartych w protokole badania, opartych na standardowej praktyce leczenia. Jeśli było to konieczne, dodatkowo chorym podawano czynnik VIII w ramach terapii na żądanie.

Całkowita liczba infuzji zastosowanych dla wszystkich chorych podczas badania wynosiła 6 775, w tym 6 347 infuzji wykonano w ramach rutynowej profilaktyki, 282 w ramach leczenia na żądanie, 146 infuzji w celu oceny

Recht 2009 – 310 (publikacja Recht 2009 oraz raport EMA 2009)[^][37, 49]

farmakokinetyki leku (ocena farmakokinetyki leku dotyczyła 30 chorych). Mediana wykonanych infuzji przypadających na 1 chorego wynosiła 76 (zakres: 1; 93). W tym czasie, całkowite zużycie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) wynosiło 15 302 078 IU*, w tym 14 194 228 IU zostało zużyte w ramach rutynowej profilaktyki.

Mediana dawki przypadającej na 1 infuzję wynosiła 30,2 IU/kg (zakres: 6,8; 76,9). Łączna liczba ED wynosiła 6 741 dni. Dla 89 (94,7%) chorych, ED było równe lub większe od 50 dni.

Podczas trwania całego badania niedozwolone było leczenie operacyjne.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena biorównoważności BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) vs rFVIII (Advate[®]):
 - ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞);
 - ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku do czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t);
- ⊗ PTP – chorzy pediatryczni (moduł 1) – chorzy <17. r.ż.:
 - ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane);
- ⊗ PTP – chorzy ogółem (moduł 2) – mediana wieku: 24 lata (zakres: 12; 60):
 - ⊗ wskaźnik epizodów krwawień, częstość występowania epizodów krwawień;
 - ⊗ efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa dla chorych ogółem (zgony, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane, częstość występowania inhibitora).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ pozostałe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki interwencji badanej względem komparatora, dla których nie obliczono w badaniu stosunku średnich geometrycznych lub które nie stanowią podstawy do opiniowania o biorównoważności leków, w tym:
 - ⊗ biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$);
 - ⊗ stopień odzysku leku (ang. *recovery*);
 - ⊗ stała szybkość eliminacji (K-value);
 - ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) – nie podano stosunku średnich geometrycznych;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki przedstawione wyłącznie dla moroktokogu;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – I etap (podanie pojedynczych dawek leków).

[^]badanie zostało opisane w publikacji *Recht 2009*, dane dotyczące metodyki badania oraz wyniki dla populacji pediatrycznej uzupełniono o informacje zawarte w raporcie *EMA 2009*

[^]ITT – ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

*dane demograficzne zawarte w publikacji przedstawiono wyłącznie dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=94), niemniej jednak prawdopodobnie poszczególne odsetki dotyczące chorych w I etapie mogą być zbliżone

**staw, w którym występuje wzmożona skłonność do krwawień

7.6.1.4. Badanie *Recht 2009* – 306

Recht 2009 – 306 (publikacja Recht 2009 oraz raport EMA 2009)[^] [37, 49]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte

(z uwagi na podział chorych na moduły wiekowe, do analizy włączono wyniki dla podgrup: chorzy pediatryczni w wieku 6-11 lat (N=14), w wieku 12-16 lat (N=35) oraz dorośli chorzy w wieku 17-65 lat (N=59) oraz chorych ogółem otrzymujący leczenie profilaktyczne (n=104);

Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 7 (6,4%) ze 110 chorych – w badaniu nie podano powodu utraty chorych;

Skala NICE: 6/8 (brak informacji o ilości ośrodków, w którym prowadzone było badanie, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Wyeth;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji:

- ⊗ mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych włączonych do badania wynosiła: 22,5 tygodni (zakres: 4,1; 78) – około 5,2 mies.;
- ⊗ mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła:
 - ⊗ wszyscy chorzy: 58 dni (zakres: 5; 140);
 - ⊗ dzieci 6-11 lat: 56 dni (zakres: 51; 88);
 - ⊗ dzieci 12-16 lat: 60 dni (zakres: 48; 114);
 - ⊗ chorzy 17-65 lat: 59 dni (zakres: 5; 140).

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ mężczyźni;
- ⊗ ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (FVIII: $\leq 2\%$);
- ⊗ wiek ≥ 6 lat;
- ⊗ ekspozycja na wcześniej stosowany czynnik VIII trwająca ≥ 250 dni (ED, ang. *exposure days*)*;
- ⊗ brak obecności inhibitora FVIII (ocena laboratorium lokalnego i centralnego);
- ⊗ prawidłowa czynność wątroby i nerek;
- ⊗ liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$;
- ⊗ całkowita liczba limfocytów CD4 $> 400/\mu\text{L}$;
- ⊗ czas protrombinowy w normie oraz znormalizowany czas protrombinowy $\leq 1,5$;
- ⊗ w przypadku chorych poddanych terapii przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby lub ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności – schemat leczenia powinien być stabilny;
- ⊗ możliwość zaprzestania infuzji FVIII na czas ≥ 72 godz. przed każdorazową oceną aktywności FVIII oraz obecności inhibitora.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stwierdzona obecność inhibitora FVIII ($\geq 0,6$ BU/ml) w wywiadzie;
- ⊗ obecność innych zaburzeń krzepnięcia krwi;
- ⊗ terapia ocenianym lekiem / wyrobem medycznym ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ regularna terapia lekami antyfibrynolitycznymi lub innymi lekami wpływającymi na funkcje płytek krwi;
- ⊗ terapia lekami immunosupresyjnymi;
- ⊗ stwierdzona nadwrażliwość na białka chomika w wywiadzie;
- ⊗ planowana operacja przypadająca na czas przebiegu badania.

Dane demograficzne – chorzy ogółem

Parametr	BDDrFVIII (ReFacto AF [®])
Liczba chorych	110

Recht 2009 – 306 (publikacja Recht 2009 oraz raport EMA 2009) [^] [37, 49]		
Mężczyźni, n (%)		110 (100,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		19 (7; 70)
Chorzy w danym przedziale wiekowym, n (%)	6-11 lat	14 (12,7)
	12-16 lat	35 (31,8)
	≥17 lat	61 (55,5)
Rasa, n (%)	Biała	95 (86,4)
	Hiszpańska	6 (5,5)
	Czarna	5 (4,5)
	Azjatycka	1 (0,9)
	Inna	3 (2,7)
Chorzy z wirusem HIV, n (%)		15 (13,6)
Chorzy z HCV, n (%)		53 (48,1)
Stawy docelowe, n (%)***		b/d
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) stosowany w postaci co najmniej 2 infuzji w tygodniu, w ramach leczenia profilaktycznego (N=104). Wyjątek stanowili chorzy, kontynuujący leczenie, biorący udział w poprzedzającym badaniu dotyczącym oceny biorównoważności farmakokinetycznej BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) oraz BDDrFVIII (ReFacto[®]) (n=6). W oparciu o decyzję badacza, mogli oni być leczeni jedynie na żądanie.</p> <p>Schematy leczenia zostały określone przez badaczy. Decydowali oni również o podjęciu leczenia operacyjnego, jeśli było to konieczne.</p> <p>Całkowita liczba infuzji zastosowanych podczas badania wynosiła 7 035, w tym 328 155 IU (n=9) infuzji w celach okołoperacyjnych. Pozostałe infuzje wykonano w ramach rutynowej profilaktyki oraz w ramach leczenia na żądanie. Mediana wykonanych infuzji przypadających na 1 chorego wynosiła 59,5 (zakres: 5; 156).</p> <p>W tym czasie, całkowite zużycie BDDrFVIII (ReFacto AF[®]) dla wszystkich chorych ogółem wynosiło 16 233 964 IU**.</p> <p>Częstość podawania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 3 razy/tydzień – 66% (3 592/5 483 infuzji); mediana dawki na 1 infuzję wynosiła 30,1 IU/kg; ⊗ >3 razy/tydzień – 18% (992/5 483 infuzji); mediana dawki na 1 infuzję wynosiła 40,0 IU/kg; ⊗ 2 razy/tydzień – 16% (899/5 483 infuzji); mediana dawki na 1 infuzję wynosiła 31,6 IU/kg. <p><u>Populacja pediatryczna:</u></p> <p>Mediana dawki przypadającej na 1 infuzję wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszyscy chorzy: 32,2 IU/kg (zakres: 10,2; 127 IU/kg); ⊗ dzieci 6-11 lat: 45,2 IU/kg (zakres: 22,6; 127,0); ⊗ dzieci 12-16 lat: 37,8 IU/kg (zakres: 12,3; 106,5); ⊗ chorzy 17-65 lat: 29,1 IU/kg (zakres: 10,2; 126,9). <p>Łączna liczba ED dla wszystkich chorych wynosiła 6 860 dni. Dla 99 (90,0%) chorych, ED było równe lub większe od 50 dni.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – chorzy pediatryczni <17. r.ż. (moduł 1): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane); ⊗ PTP – chorzy ogółem (mediana wieku: 19 lat (zakres: 7; 70)) oraz w wieku 17-65 lat (moduł 2): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik epizodów krwawień, częstość występowania epizodów krwawień; ⊗ ocena bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane, częstość występowania inhibitora). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p>		

Recht 2009 – 306 (publikacja *Recht 2009* oraz raport *EMA 2009*)[^] [37, 49]

[⊕] punkty końcowe dotyczące leczenia krwawień oraz podawania FVIII w okresie okołoperacyjnym.

[^]badanie zostało opisane w publikacji *Recht 2009* razem z badaniem *Recht 2009 – 310*, dane dotyczące metodyki badania oraz wyniki dla populacji pediatrycznej uzupełniono o informacje zawarte w raporcie *EMA 2009*

*każdy dzień, w którym chory otrzymał dawkę BDDrFVIII (ReFacto AF[®])

**aktywność czynnika VIII oznaczana za pomocą metody CS

***staw, w którym występuje wzmożona skłonność do krwawień

7.6.1.5. Badanie *Petrini 2009*

Petrini 2009 [46]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porejstracyjne typu PMSS (z uwagi na kryterium interwencji oraz podział chorych na moduły wiekowe, w analizie uwzględniono dane dla podgrupy pediatrycznej oraz dla chorych ogółem, poddanych standardowej terapii profilaktycznej (N=27 oraz N=41));</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia, otrzymujących ReFacto[®] przez co najmniej 24 miesiące od lutego 2002 roku do marca 2005 roku. W zależności od schematu leczenia, chorzy analizowani byli w trzech podgrupach: standardowa profilaktyka (≥3 infuzje/tydzień), niestandardowa profilaktyka (<3 infuzje/tydzień), leczenie na żądanie (infuzje podawane w razie wystąpienia epizodów krwawienia);</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 18 (31,6%) z 57 chorych (liczba chorych we wszystkich trzech grupach), w tym: 5 (8,8%) chorych, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (22,8%) chorych, z powodu naruszenia protokołu (w tym 12 (21,1%) chorych, z powodu niezapełniania danych w dzienniku oraz 1 (1,8%) chorego, z powodu stwierdzenia obecności inhibitora na początku badania);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: międzynarodowa grupa badawcza ds. profilaktyki (IPSG);</p> <p>Liczba ośrodków: 9 (2 w Danii, 2 w Finlandii, 1 w Norwegii, 4 w Szwecji);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych włączonych do badania wynosiła: 737 dni (zakres: 89; 1121) – około 24 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężka (FVIII <1 IU/dl) lub umiarkowana (FVIII: 1-5 IU/dl) hemofilia A; ⊗ terapia lekiem ReFacto[®] prowadzona w warunkach domowych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miano inhibitora przeciwko czynnikowi VIII powyżej wartości referencyjnych obowiązujących w danym ośrodku, w czasie ostatnich 2 lat. 		
Dane demograficzne – BDDrFVIII (ReFacto [®])		
Parametr	Profilaktyka standardowa	Chorzy ogółem
Liczba chorych, n	41	57
Mediana wieku (zakres)[lata]	15,27 (0,4; 46,4)	17,49 (0,4; 57,2)
Liczba mężczyzn (%)	b/d*	b/d*
Chorzy w danym przedziale wiekowym, n (%)	<6 lat	13 (31,7)
	6-<12 lat	4 (9,8)
	12-18 lat	10 (24,4)
	>18 lat	14 (34,1)
Postać hemofilii, n (%)	Ciężka (FVIII <1 IU/dl)	40 (97,6)
	Umiarkowana (FVIII: 1-5 IU/dl)	1 (2,4)
Czas od rozpoczęcia terapii BDDrFVIII, mediana (zakres) [mies.]		28,7 (1; 91)
		30,1 (1; 91)

Petrini 2009 [46]		
Chorzy, u których BDDrFVIII (ReFacto [®]) stanowił pierwszą opcję terapeutyczną, n (%)	12 (29,3)	b/d
Czas od rozpoczęcia terapii w warunkach domowych, mediana (zakres) [lata]	7,58 (0,1; 26,1)	10,92 (0,1; 26,1)
Parametr	Profilaktyka niestandardowa	Leczenie na żądanie
Liczba chorych, n	5	11
Mediana wieku (zakres)[lata]	17,63 (16,9; 18,7)	35,16 (17,2; 57,2)
Liczba mężczyzn (%)	b/d*	b/d*
Chorzy w danym przedziale wiekowym, n (%)	<6 lat	0 (0,0)
	6-<12 lat	0 (0,0)
	12-18 lat	3 (60,0)
	>18 lat	2 (40,0)
Postać hemofilii, n (%)	Ciężka (FVIII <1 IU/dl)	5 (100,0)
	Umiarkowana (FVIII: 1-5 IU/dl)	0 (0,0)
Czas od rozpoczęcia terapii BDDrFVIII, mediana (zakres) [mies.]	28,4 (28; 37)	32,7 (14; 39)
Czas od rozpoczęcia terapii w warunkach domowych, mediana (zakres) [lata]	11,64 (8,1; 12,1)	15,96 (6,9; 23,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) stosowany według schematu leczenia zgodnego z powszechną praktyką kliniczną w danym ośrodku. Dawki dobierane były przez lekarza w zależności od indywidualnego zapotrzebowania chorego. Leczenie w ramach standardowej profilaktyki podawano w postaci co najmniej 3 infuzji/tydzień**.</p> <p>W ramach niestandardowej profilaktyki preparat podawano rzadziej niż 3 infuzje/tydzień, a w ramach leczenia na żądanie infuzje podawano w celu zahamowania epizodów krwawienia.</p> <p>Całkowita liczba infuzji zastosowana u 30 chorych*** w ciągu 24-miesięcznego okresu trwania badania wynosiła 7 655 (średnia (SD): 255 (108)), w tym 7 017 (91,7%) infuzji wykonano zgodnie ze schematem leczenia, 259 (3,4%) w ramach dodatkowych profilaktycznych infuzji, 342 (4,5%) infuzji wykonano w ramach powstrzymania epizodów krwawienia (włączając wczesne objawy).</p> <p>Całkowita liczba infuzji zastosowana u 7 chorych*** (leczenie na żądanie) w ciągu 24-miesięcznego okresu trwania badania wynosiła 463 (średnia (SD): 66 (53)), w tym 55 (11,9%) infuzji wykonano zgodnie ze schematem leczenia, 162 (35%) w ramach dodatkowych profilaktycznych infuzji, 243 (52,5%) infuzji wykonano w ramach powstrzymania epizodów krwawienia (włączając wczesne objawy).</p> <p>W tym czasie, całkowite zużycie BDDrFVIII (ReFacto[®]) przez 30 chorych*** wynosiło 10 099 000 IU (średnia (SD): 336 633 (229 076)).</p> <p>W tym czasie, całkowite zużycie BDDrFVIII (ReFacto[®]) przez 7 chorych*** (leczenie na żądanie) wynosiło 868 000 IU (średnia (SD): 124 000(106 969)).</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>U chorych, u których było to konieczne, dozwolone było równoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych w celu terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz leków przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności. W razie potrzeby, możliwe było również stosowanie leków przeciwbólowych oraz przeciwalergicznych (terapia alergii sezonowych).</p>		

Petrini 2009 [46]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ PTP – chorzy pediatryczni <12. r.ż. otrzymujący leczenie w formie profilaktyki standardowej (moduł 1):
 - ⊗ absencja w szkole/pracy;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).;
- ⊗ PTP – chorzy ogółem otrzymujący leczenie w formie profilaktyki standardowej (moduł 2):
 - ⊗ 24-miesięczny wskaźnik epizodów krwawień, częstość występowania epizodów krwawień;
 - ⊗ absencja w szkole/pracy;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dla populacji leczonych na żądanie lub w ramach profilaktyki niestandardowej;
- ⊗ punkty końcowe związane z leczeniem krwawień.

*w publikacji nie podano informacji jaki odsetek stanowiła płeć męska, niemniej jednak biorąc pod uwagę etiologię choroby, należy przyjąć iż w badaniu odsetek mężczyzn był równy lub bliski 100%

** w publikacji podano informację, iż na podstawie analizy dzienniczeków samodzielnego podawania czynnika VIII, 7 chorych z 30 chorych z grupy standardowej profilaktyki (23,3%), przyjmowało czynnik VIII z częstotliwością <3 infuzje/tydzień

***liczba chorych leczonych profilaktycznie nie uwzględniająca chorych utraconych w trakcie badania

7.6.1.6. Badanie Rea 2009

Rea 2009 [48]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe (z uwagi na kryterium interwencji, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla BDDrFVIII (ReFacto[®])); Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z ciężką hemofilią A, poddanych terapii zgodnej ze schematem: początkowe leczenie rFVIII (różne czynniki), następnie BDDrFVIII (ReFacto[®]), kolejno ponownie rFVIII (różne czynniki), których dane pozyskano z wewnętrznej elektronicznej bazy danych obejmującej okres 8 lat;</p> <p>Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Czynniki zakłócające: **; Oceny efektów zdrowotnych: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 55 (78,6%) z 70 chorych, w tym: 37 (52,9%) chorych z powodu terapii BDDrFVIII trwającej <3 mies., 12 (17,1%) chorych z powodu niewystarczających danych dotyczących okresu półtrwania leku, 6 (8,6%) chorych z powodu braku danych na temat odnotowanych epizodów krwawienia. Niemniej jednak ostatecznie wyniki analizowano wyłącznie na podstawie danych dla 33 chorych, których terapia BDDrFVIII trwała co najmniej 3 miesiące oraz 15 chorych nieutraconych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: Czas trwania badania: 8 lat; Mediana czasu trwania leczenia wynosiła: 30 mies. (zakres: 20; 54); Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p<0,05; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężka hemofilia A (FVIII <1%); ⊗ terapia zgodna ze schematem: rFVIII → BDDrFVIII → rFVIII; ⊗ terapia obejmująca otrzymanie co najmniej 1 dawki BDDrFVIII (ReFacto[®]). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciągła terapia BDDrFVIII (ReFacto[®]) trwająca <3 mies.; ⊗ brak dostępnych danych dotyczących: okresu półtrwania leku oraz epizodów krwawień. 		
Dane demograficzne		
Parametr	BDDrFVIII (ReFacto [®])	
Liczba chorych	15	
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano badany lek (ReFacto [®]), mediana (zakres)[lata]	10 (4; 17)	
Liczba mężczyzn, n (%)	b/d*	
Liczba chorych poddanych terapii, n (%)	profilaktycznej	14 (93,3)
	na żądanie	1 (6,7)
Średnia czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (rozkład normalny) [s]	2,7 (0,85; 1,16)	
Masa ciała, mediana (95%CI) [kg]	przed rozpoczęciem terapii BDDrFVIII (ReFacto [®])	44,9 (32,0; 69,0)

Rea 2009 [48]		
	przed zmianą leku na rFVIII (różne czynniki)	54,2 (35,4; 78,4)
Uprzednie stosowanie terapii FVIII, n (%)	Ogółem	15
	Helixate [®]	10 (66,7)
	Recombinate [®]	2 (13,3)
	Kogenate [®]	3 (20,0)
Stosowanie terapii FVIII po zakończeniu terapii BDDrFVIII, n (%)	Ogółem	15
	Helixate [®]	5 (33,3)
	Recombinate [®]	3 (20,0)
	Advate [®]	7 (46,7)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]).</p> <p>Ekspozycję na BDDrFVIII u chorych uznano za znaczącą (definiowaną jako ciągła terapia trwająca >3 mies.)</p> <p>W badaniu nie opisano, w jakim schemacie podawano lek. Ze względu na fakt, że informacje pozyskano retrospektywnie z bazy danych medycznych, można wnioskować, że schemat leczenia odpowiadał ogólnie zalecanemu dawkowaniu.</p> <p>Mediana dawki leku stosowanego u chorych wynosiła: 4 803 IU/kg/rok (zakres: 659; 11 304).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ PTP – chorzy pediatryczni (moduł 1): <ul style="list-style-type: none"> * roczny wskaźnik krwawień; * profil bezpieczeństwa (obecność inhibitora). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki; ⊕ punkty końcowe dla chorych otrzymujących rFVIII inne niż BDDrFVIII. 		

*w publikacji nie podano informacji jaki odsetek stanowiła płeć męska, niemniej jednak biorąc pod uwagę etiologię choroby, należy przyjąć iż w badaniu odsetek mężczyzn był równy lub bliski 100%

7.6.1.7. Badanie Di Paola 2007

Di Paola 2007 [38]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, wielośrodkowe, typu cross-over</p> <p>Opis metody randomizacji: b/d;</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze (zaślepienie w przypadku chorego, brak zaślepienia w przypadku farmaceuty przygotowującego roztwór);</p> <p>Opis metody zaślepienia: b/d, podano jedynie informację że w badaniu zastosowano zasłoniętą strzykawkę do podaży leku;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 1 (5,6%) z 18 chorych z powodu niedostatecznej eliminacji FVIII (FVIII <9%) przed podaniem dawki drugiego ocenianego leku;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie – ocena biorównoważności; jednego chorego wykluczono z powodu niedostatecznej eliminacji FVIII (FVIII <9%); ⊗ tak – ocena bezpieczeństwa: wynik dla wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: okres, w którym chorzy brali udział w badaniu wynosił 4 tygodnie (2 tygodnie okresu wstępnego oraz 2 tygodnie fazy cross-over badania). Całkowity okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. Faza cross-over składała się z jednorazowego podania BDDrFVIII (ReFacto[®]), a następnie po co najmniej 3-dniowym okresie wymywania – jednorazowego podania rFVIII (Advate[®]) – lub odwrotnie;</p> <p>Analiza statystyczna: analiza wariancji ANOVA dla dwóch okresów badania typu cross-over, używając modelu statystycznego: $Y = \mu + \text{sekwencja} + \text{chory (sekwencja)} + \text{leczenie} + \text{okres leczenia}$;</p> <p>gdzie μ – całkowita średnia, sekwencja – kolejność leczenia, chory (sekwencja) – chorzy poddani danej kolejności leczenia, leczenie – podanie dawki leku ReFacto[®] lub Advate[®], okres – pierwszy lub drugi okres badania;</p> <p>Biorównoważność stwierdzono gdy dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności C_{max}, AUC_t i AUC_{∞} mieścił się w 80-125% (zaakceptowanym przez ISTH i FDA) w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego; profil bezpieczeństwa oceniono z zastosowaniem statystyki opisowej;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>equivalence</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli chorzy z ciężką hemofilią A (czynniki VIII <1% normy); ⊗ wcześniejsze leczenie (co najmniej 150 dni ekspozycji na czynnik VIII); ⊗ stężenie ALAT i AspAT ≤ 5-krotnej górnej granicy normy; ⊗ stężenie bilirubiny ≤ 2 mg/dl; ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,25$-krotnej górnej granicy normy; ⊗ liczba płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$; ⊗ całkowita liczba limfocytów CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$; ⊗ czas protrombinowy $\leq 1,25$-krotności górnej granicy normy; ⊗ stężenie albuminy w surowicy wyższe niż dolna granica normy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednie leczenie jakimkolwiek lekiem lub urządzeniem używanym w badaniu w ciągu ostatnich 30 dni z wyjątkiem ReFacto[®], ReFacto AF[®] lub Advate[®]; ⊗ leczenie FVIII w czasie 72 godz. przed pierwszym dniem pierwszego okresu badania (niewłaściwe przygotowanie do badań przesiewowych) lub pierwszym dniem drugiego okresu leczenia w badaniu; ⊗ występowanie krwawień wymagających terapii zastępczej FVIII w czasie 72 godz. przed pierwszym dniem pierwszego okresu badania; ⊗ zabieg operacyjny w czasie 30 dni przed pierwszym dniem pierwszego okresu badania lub planowana

Di Paola 2007 [38]

- operacja w czasie trwania badania;
- ⊗ obecność inhibitora FVIII obecnie lub w przeszłości;
 - ⊗ nadwrażliwość na którykolwiek produkt zawierający rekombinowany FVIII lub na alergeny pochodzące od myszy/chomika;
 - ⊗ obecność jakiegokolwiek zastrzeżenia co do uczestnictwa w badaniu, włączając częste krwawienia, które mogą uniemożliwiać 3-dniową eliminację leku i/lub słaby dostęp żylny;
 - ⊗ chorzy poddający się wysokoaktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, ang. *highly active antiretroviral therapy*) z wyjątkiem chorych przyjmujących stabilną dawkę HAART przez 60 dni.

DANE DEMOGRAFICZNE*

Parametr		Grupa badana: BDDrFVIII (ReFacto [®]), rFVIII (Advate [®])
Liczba chorych		18
Mężczyźni, n (%)		18 (100,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		30,0 (19; 72)
Rasa, n (%)	Biała	14 (77,8)
	Czarna	1 (5,6)
	Hiszpańska	2 (11,1)
	Inna (maoryska)	1 (5,6)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]		75,5 (63,8; 123,5)**

INTERWENCJA

Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) podawany w postaci 2-minutowego wlewu (bolusa), w dawce 50±5 IU/kg.

Interwencja referencyjna: rFVIII (Advate[®]) podawany w postaci 2-,minutowego wlewu (bolusa), w dawce 50±5 IU/kg.

Podczas zmiany leczenia leki podawano po minimum 3-dniowym okresie wymywania czynnika VIII.

Leczenie wspomagające: brak.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ PTP – ocena biorównoważności BDDrFVIII (ReFacto[®]) vs rFVIII (Advate[®]):
 - ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞);
 - ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku do czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t);
 - ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ pozostałe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, które nie stanowią podstawy do opiniowania o biorównoważności leków, w tym:
 - ⊗ biologiczny okres półtrwania leku (t_{1/2});
 - ⊗ klirens (CL);
 - ⊗ objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}, ang. *volume of distribution steady-state*);
 - ⊗ średni czas przebywania leku w organizmie (ang. *mean residence time*);
 - ⊗ stopień odzysku leku (ang. *recovery*);
 - ⊗ stała szybkość eliminacji (K-value);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (podanie pojedynczych dawek leków).

*z uwagi na charakter badania *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych

**w tekście publikacji podano, iż mediana (zakres) masy ciała chorych wynosiła 75,5 (63,6; 123,5)

7.6.1.8. Badanie Pollmann 2007

Pollmann 2007 [47]				
METODYKA				
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porejestracyjne (z uwagi na kryterium interwencji oraz podział chorych na moduły wiekowe, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, N=81) Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania – w okresie czasu od sierpnia 1999 do czerwca 2004 roku; Opis utraty chorych z badania: całkowite przerwanie leczenia nastąpiło łącznie u 96 (44,2%) spośród 217 chorych. W wyniku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych utracono z badania łącznie 41 chorych (18,9%), w tym 38 (17,5%) chorych utracono w wyniku uzyskania efektu terapeutycznego mniejszego niż spodziewany, u 1 chorego (0,5%) wystąpił krwotok do mózgu, natomiast zgon zarejestrowano u 2 chorych* (0,9%). Ponadto, utracono 7 (3,2%) chorych z powodu niewystarczającej współpracy oraz 48 (22,1%) chorych z innych powodów; Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy włączani byli kolejno); Wyniki dla populacji ITT: tak; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: Wyeth Pharma GmbH; Liczba ośrodków: 38 (35 ośrodków z Niemiec oraz 3 ośrodki w Austrii); Okres obserwacji: średni okres obserwacji wynosił 24,7 ± 16,4 miesiące; Mediana (zakres) czasu ekspozycji na lek wynosiła: * ogółem: 168,8 dni (145,5; 201,2); * w ośrodku A: 199,0 dni (166,3; 310,2); * w pozostałych ośrodkach: 145,8 dni (119,4; 175,5). Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia: * mężczyźni chorzy na hemofilię A; * uprzednie leczenie lub możliwość rozpoczęcia leczenia produktem ReFacto[®].</p> <p>Kryteria wykluczenia: * b/d.</p>				
Dane demograficzne – chorzy ogółem [#]				
Parametr	BDDrFVIII (ReFacto [®])			
	Wszyscy chorzy	Ośrodek A	Pozostałe ośrodki	
Liczba chorych	217	83	134	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	26,3 (0; 67)	32,1 (7; 64)	22,7 (0; 67)	
Dzieci (<18 lat), n (%)	76 (35,0)	17 (20,5)	63 (47,0)	
Dorośli (≥18 lat), n (%)	141 (65,0)	66 (79,5)	71 (53,0)	
Rasa kaukaska, n (%)	217 (100,0)	83 (100,0)	134 (100,0)	
FVIII:C, n (%)	<2,0 IU/ml	188 (86,6)	78 (94,0)	110 (82,1)
	≥2,0 IU/ml	29 (13,4)	5 (6,0)	24 (17,9)
Chorzy z chorobami przewlekłymi**, n (%)	Łącznie	120 (55,3)	56 (67,5)	64 (47,8)
	HIV+	56 (25,8)	35 (42,2)	21 (15,7)
	HCV+	109 (50,2)	55 (66,3)	54 (40,3)

Pollmann 2007 [47]				
	HBV+	10 (4,6)	0 (0,0)	10 (7,5)
Łączna liczba wizyt, n		1 333	486	847
Odbyta pierwsza wizyta kontrolna, n (%)		196 (90,3)	74 (89,2)	122 (91,0)
≥6 odbytych wizyt kontrolnych, n (%)		101 (46,5)	40 (48,2)	61 (45,5)
Czas pomiędzy wizytami, średnia (SD) [dni]		135,6 (98,6)	132,9 (38,8)	137,1 (119,9)
Chorzy uprzednio leczeni (≥1 ED), n (%)	Łącznie	201 (92,6)	83 (100,0)	118 (88,1)
	Inhibitor w wywiadzie	29 (14,4) ^{***}	14 (16,9) [^]	15 (12,7) ^{^^}
	Brak inhibitora w wywiadzie	171 (85,1) ^{***}	69 (83,1) [^]	102 (86,4) ^{^^}
	Nieznany udział inhibitora	1 (0,5) ^{***}	0 (0,0)	1 (0,8) ^{^^}
Chorzy uprzednio nieleczeni (0 ED), n (%)		16 (7,4)	0 (0,0)	16 (11,9)
Grupa ryzyka wystąpienia inhibitora, n (%)	Niskie ryzyko (>100 ED)	177 (81,6)	78 (94,0)	99 (73,9)
	Średnie ryzyko (>50 – 100 ED)	12 (5,5)	4 (4,8)	8 (6,0)
	Wysokie ryzyko (0 – 50 ED)	28 (12,9)	1 (1,2)	27 (20,1)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) stosowany w ramach leczenia profilaktycznego.</p> <p>Tygodnie, w których chory udokumentował w dzienniku co najmniej dwa profilaktyczne podania leku (niezależnie od wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia) zostały określone jako tygodnie stosowania profilaktyki. Jeśli 70% tygodni udokumentowanych w ciągu roku było tygodniami stosowania profilaktyki, wówczas cały rok klasyfikowano jako rok stosowania profilaktyki.</p> <p>Średnie roczne zużycie BDDrFVIII (ReFacto[®]) przez chorych leczonych profilaktycznie wynosiło:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszyscy chorzy: 328 733 IU (SD: 270 235 IU); ⊗ chorzy z ośrodka A: 435 811 IU (SD: 242 671 IU); ⊗ pozostałe ośrodki: 192 617 IU (SD: 243 239 IU). <p>Mediana dawki przypadającej na 1 infuzję wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszyscy chorzy: 26 IU/kg (rozstęp kwartyłowy: 22; 32 IU/kg); ⊗ chorzy z ośrodka A: 25 IU/kg (rozstęp kwartyłowy: 18; 32 IU/kg); ⊗ pozostałe ośrodki: 26 IU/kg (rozstęp kwartyłowy: 24; 31 IU/kg). 				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – (moduł 2): <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik epizodów krwawień; • profil bezpieczeństwa (zgony). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych ogółem (bez podziału na rodzaj stosowanej terapii – profilaktyka / na żądanie); ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących leczenie na żądanie / otrzymujących terapię mieszaną. 				

*zarejestrowano jeszcze jeden zgon, jednakże nie uwzględniono go w analizie, ze względu na przekroczenie terminu zakończenia zbierania danych

**chorzy mogą mieć więcej niż jedną chorobę przewlekłą (HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B))

***N=201

^N=83

^^N=118

#z uwagi na ograniczone dane dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne (populacja docelowa), charakterystykę chorych przedstawiono dla wszystkich chorych włączonych do badania

7.6.1.9. Badanie Kessler 2005

Kessler 2005 [43]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, typu cross-over, wielośrodkowe;</p> <p>W badaniu oceniano biorównoważność 3 rodzajów czynnika krzepnięcia VIII, w tym 2 form moroktokogu alfa różniących się pod względem rozpuszczalnika zastosowanego do ich rozcieńczenia bezpośrednio przed iniekcją (BDDrFVIII-A oraz BDDrFVIII-B) oraz pdFVIII (Hemofil M[®]);</p> <p>(z uwagi na kryterium populacji i interwencji, w analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny biorównoważności BDDrFVIII-B (ReFacto[®])* względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (Hemofil M[®]);</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy byli losowo przydzielani do jednego z sześciu schematów leczenia. Schematy te były rozmieszczone w 2 kwadratach łacińskich, z których każdy składał się z 3 sekwencji. Każdy kwadrat został zbilansowany w zakresie efektów przenoszenia i sekwencji;</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze;</p> <p>Opis metody zaślepienia: b/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 19 chorych włączonych do badania, utracono 1 (5,3%) chorego z powodu niestosowania się do protokołu badawczego;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak – wyniki dla wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Pharmacia & Upjohn AB oraz Wyeth;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie po pierwszej infuzji leku. Faza <i>cross-over</i> składała się z podania pojedynczej dawki BDDrFVIII-B (ReFacto[®]), następnie, po co najmniej 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki BDDrFVIII-B (druga forma rozcieńczenia), a po kolejnym 5-dniowym okresie wymywania – pojedynczej dawki pdFVIII (Hemofil M[®]); kolejność była zmienna, w zależności od przypisania chorego do grupy;</p> <p>Analiza statystyczna: analiza wariancji dla stosowanych produktów. Dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności dla stosunku średnich geometrycznych C_{max} oraz AUC obliczono w oparciu o dane transformowane logarytmicznie, wykorzystując procedury dwóch jednostronnych testów t.</p> <p>Biorównoważność stwierdzono, gdy dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności dla C_{max} oraz AUC mieścił się w zakresie 80-125%;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>equivalence</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥13. r.ż.; ⊗ ciężka, wrodzona hemofilia A (aktywność FVIII <0,02 IU/ml); ⊗ wcześniejsza terapia dowolnym koncentratem czynnika VIII przez co najmniej 1 rok oraz minimum 30 ED w ostatnim roku terapii; ⊗ nabyta odporność na wirusa wywołującego wirusowe zapalenie wątroby typu B lub przebyte szczepienie przeciwko HBV. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uczestnictwo w innym, równoległym prowadzonym badaniu klinicznym; ⊗ czynne krwawienie w czasie trwania badania; ⊗ stwierdzenie obecności inhibitora (≥0,6 BU) obecnie lub w wywiadzie; ⊗ inne stwierdzone zaburzenia układu krzepnięcia krwi; ⊗ duże, zagrażające życiu krwawienia, które wystąpiły bezpośrednio przed rozpoczęciem badania; ⊗ zaburzenia czynności nerek (poziom kreatyniny >1,2 mg/dl); ⊗ przewlekłe podwyższony poziom ALAT (≥5 krotnie powyżej zakresu normy); ⊗ niedokrwistość (poziom hemoglobiny <12 g/dl); ⊗ klinicznie udowodniona dekompensacja czynności wątroby (poziom bilirubiny całkowitej >2 mg/dl, poziom albumin <2,5 g/dl, czas protrombinowy >3 s powyżej górnej granicy normy, wodobrzusze lub stwierdzone w wywiadzie czynniki krwawiące żyłaki przełyku); ⊗ stwierdzone choroby metaboliczne, które mogą wpływać na interpretację wyników badania; ⊗ stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane po użyciu czynnika VIII; ⊗ stwierdzona nadwrażliwość na białka myszy, chomika lub białko wołowe;

Kessler 2005 [43]

- ⊗ całkowita liczba CD4+ <300/μl;
- ⊗ stwierdzone w wywiadzie przebyte zakażenia oportunistyczne charakterystyczne dla AIDS;
- ⊗ trombocytopenia (liczba płytek krwi <75x10⁹/l);
- ⊗ nadużywanie alkoholu/narkotyków;
- ⊗ terapia innymi preparatami zawierającymi czynnik VIII w czasie 5 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ równoczesne zażywanie innych ocenianych leków lub immunomodulatorów (np. interferonu lub dożylnych preparatów immunoglobulin (Ig));
- ⊗ masa ciała >110 kg (wyjątek dotyczył 2 chorych, których masa ciała na początku badania nie przekraczała 110 kg).

Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana: BDDrFVIII-B (ReFacto [®]), pdFVIII (Hemofil M [®])
Liczba chorych		18
Mężczyźni, n (%)		18 (100,0)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		26,3 (18; 44)
Rasa, n (%)	Biała	15 (83,3)
	Czarna	1 (5,6)
	Azjatycka	1 (5,6)
	Inna	1 (5,6)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]		76 (57; 112)
Hemofilia w rodzinie, n (%)	Tak	8 (44,4)
	Nie	8 (44,4)
	Nieznana	2 (11,1)
HCV-seropozytywność, n (%)***		16 (88,9)
HIV-seropozytywność, n (%)***		13 (72,2)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

- ⊗ BDDrFVIII-B (ReFacto[®]) podawany w postaci 7-minutowej iniekcji dożylniej w dawce 50 IU/kg;
- ⊗ pdFVIII (Hemofil M[®]) podawany w postaci 7-minutowej iniekcji dożylniej w dawce 50 IU/kg;
- ⊗ BDDrFVIII-A podawany w postaci 7-minutowej iniekcji dożylniej w dawce 50 IU/kg.

Każdemu choremu podawano 1 z 2 preparatów BDDrFVIII (ReFacto[®]), różniących się pod względem rozpuszczalnika zastosowanego do ich rozcieńczenia bezpośrednio przed iniekcją. BDDrFVIII-A (ReFacto[®]) był rozcieńczony w 5 ml jałowej wody, natomiast BDDrFVIII-B (ReFacto[®]) – w 4 ml 0,9% chlorku sodu. Aktywność czynnika VIII w rozcieńczonych roztworach wynosiła 106 IU/ml – w przypadku BDDrFVIII-A (ReFacto[®]) oraz 125 IU/ml – w przypadku roztworu BDDrFVIII-B (ReFacto[®]).

pdFVIII (Hemofil M[®]) rozcieńczano w 10ml jałowej wody przeznaczonej do wstrzykiwań. Aktywność czynnika VIII w tak rozcieńczonym roztworze wynosiła 84,2 IU/ml.

Aktywność czynnika VIII we wszystkich rozcieńczonych preparatach analizowana była przy użyciu metody CS.

Okres wymywania leku trwał co najmniej 5 dni przed kolejną iniekcją. Próbkę krwi, w celu oznaczenia stężenia czynnika VIII, pobierano 10 min. przed iniekcją, a także 5, 15, 30 min. oraz 1, 3, 6, 12, 24, 28, 32, 48 godzin po iniekcji.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ PTP – chorzy ogółem (moduł 2):
 - ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞);

Kessler 2005 [43]

- pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku do czasu (od 0 do 48h, AUC_{48h});
- maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- pozostałe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, które nie stanowią podstawy do opiniowania o biorównoważności leków, w tym:
 - biologiczny okres półtrwania leku (t_{1/2});
 - stopień odzysku leku (ang. *recovery*);
 - stała szybkość eliminacji (K-value);
- profil bezpieczeństwa (podanie pojedynczych dawek leków).

*do analizy włączono wyłącznie BDDrFVIII-B, ponieważ sposób jego przygotowywania do iniekcji uznano za zgodny z ChPL ReFacto AF[®]

**z uwagi na charakter badania *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych

***seropozytywność określona w okresie przesiewowym

7.6.1.10. Badanie Smith 2005

Smith 2005 [50]			
METODYKA			
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, porejestracyjne (z uwagi na kryterium interwencji, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, N=32)</p> <p>Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania, w okresie lipiec 2002 – maj 2004, którzy otrzymywali produkt ReFacto[®] w celu zapobiegania lub leczenia krwawień (profilaktyka standardowa, leczenie na żądanie lub profilaktyka okołoperacyjna);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 8 z 60 chorych (13,3%), w tym 3 z 32 chorych (9,4%), w związku z wycofaniem zgody na udział w badaniu, w tym 2 chorych (6,3%) miało niewystarczającą odpowiedź na leczenie (u 1 (3,1%) chorego wystąpiło krwawienie do stawów i mięśni po przebyłym urazie);</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, w których prowadzone było badanie; brak informacji, że chorzy włączani byli kolejno do badania);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Europa i Nowa Zelandia);</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy lub 50 dni ekspozycji na lek, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze;</p> <p>Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy otrzymujący profilaktykę standardową: 50 dni (zakres: 6; 62); ⊗ chorzy otrzymujący leczenie na żądanie: 26 dni (zakres: 1; 52); ⊗ wszyscy chorzy ogółem: 40,5 dni (zakres: 1; 62); <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak wcześniejszego leczenia lub uprzednio nieleczeni chorzy; ⊗ ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (FVIII:C <5 – na podstawie danych historycznych). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stwierdzona obecność inhibitora FVIII (aktualnie lub w wywiadzie); ⊗ obecność innych zaburzeń krzepnięcia krwi; ⊗ jakiegokolwiek stan chorego, który wg opinii lekarza uniemożliwia prawidłowy udział w badaniu. 			
Dane demograficzne – BDDrFVIII (ReFacto [®])			
Parametr	Leczenie profilaktyczne	Leczenie na żądanie	Chorzy ogółem
Liczba chorych	32	28	60
Wiek, mediana (zakres) [lata]	19,5 (<1; 66)	33,5 (1; 71)	28,1 (<1; 71)
Rasa, n (%)	Kaukaska	28 (87,5)	25 (89,3)
	Czarna	2 (6,3)	1 (3,6)
	Hiszpańska	0 (0,0)	1 (3,6)
	Maori (Nowa Zelandia)	2 (6,3)	1 (3,6)
FVIII:C, n (%)	<2,0%	27 (84,4)	24 (85,7)
	2,0 - <5,0%	5 (15,6)	3 (10,7)
	5,0 - <5,5%	0 (0,0)	1 (3,6)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	20 (0; 65)	29,0 (0; 53)	24,0 (0; 65)

Smith 2005 [50]				
Wcześniejsza ekspozycja na czynnik VIII / produkty krwiopochodne, n (%)	0 dni	1 (3,1)	1 (3,6)	2 (3,3)
	1 - <20 dni	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (1,7)
	20 - <100 dni	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,7)
	>100 dni	30 (93,8)	26 (92,9)	56 (93,3)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) stosowany w ramach leczenia profilaktycznego. Schematy leczenia zostały określone przez badaczy. Dawka była ustalana indywidualnie w zależności od masy ciała chorego oraz od oczekiwanego poziomu FVIII.</p> <p>Całkowita liczba infuzji zastosowanych podczas badania wynosiła: <u>w ramach leczenia profilaktycznego 1 528 infuzji</u>, a w ramach leczenia na żądanie 743 infuzje.</p> <p>Mediana dawki leku przypadająca na 1 chorego podawanego <u>profilaktycznie w jednorazowej dawce wynosiła 28,0 (zakres: 14,1; 45,5)</u>, a w ramach leczenia na żądanie 27,70 (zakres: 13,2; 51,1).</p> <p><u>Skumulowana liczba dni ekspozycji na lek u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <1,5 razy/tydzień – 0% chorych; ⊗ 1,5 - <2,5 razy/tydzień – 35,5% chorych; ⊗ 2,5 - <3,5 razy/tydzień – 48,4% chorych; ⊗ >3,5 razy/tydzień – 16,1% chorych. <p><u>Skumulowana liczba dni ekspozycji na lek u chorych leczonych na żądanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <1,5 razy/tydzień – 88,9% chorych; ⊗ 1,5 - <2,5 razy/tydzień – 11,1% chorych. <p>Podczas trwania badania niedozwolone było stosowanie innych preparatów FVIII.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – chorzy ogółem leczeni profilaktycznie (moduł 2): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik epizodów krwawień; ⊗ częstość występowania epizodów krwawień; ⊗ ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniające lek podawany na żądanie / leczenie okołooperacyjne; ⊗ punkty końcowe dla wszystkich chorych ogółem (bez podziału na rodzaj stosowanej profilaktyki). 				

7.6.1.11. Badanie Courter 2001a

Courter 2001a [35]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (z uwagi na kryterium interwencji, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, N=27)</p> <p>Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 9 (8,9%) ze 101 chorych, w tym 5 (5,0%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu wycofania się z badania, z powodu wykrycia obecności inhibitora i niepowodzenia terapii IT, z powodu reakcji anafilaktycznej, która pojawiła się podczas terapii IT, w wyniku zgonu spowodowanego wylewem krwi do mózgu;</p> <p>W publikacji podano również informację, że badanie ukończyło 54 (53,5%) chorych, obserwowanych przez cały zaplanowany okres obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 49 (15 państw, w tym USA, Turcja, Republika Południowej Afryki oraz państwa położone w Europie);</p> <p>Okres obserwacji: od 50 dni ekspozycji na BDDrFVIII (ReFacto[®]) do maksymalnie 5 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne – średni czas przyjmowania leku wynosił 315 dni (45 tyg.) – około 10,4 mies.; <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII <0,02 IU/ml); ⊗ brak wcześniejszego leczenia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednie stosowanie preparatów krwi lub preparatów krwiopochodnych; ⊗ ekspozycja na wirus zapalenia wątroby typu A, B lub C lub ludzki wirus niedoboru odporności; ⊗ wykryta obecność inhibitora na początku leczenia; ⊗ obecność innych znanych zaburzeń krzepnięcia krwi, zaburzeń czynności nerek, zdiagnozowane choroby metaboliczne (np. cukrzyca) lub choroby wątroby. 		
Dane demograficzne – chorzy ogółem*		
Parametr	BDDrFVIII (ReFacto [®])	
Liczba chorych, n	101	
Mężczyźni, n (%)	b/d**	
Wiek, średnia (zakres) [mies.]	10 (0; 52)	
Rasa, n (%)	Biała	91 (90,1)
	Czarna	3 (3,0)
	Hiszpańska	2 (2,0)
	Nie określono	5 (5,0)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]	8,8 (2,7; 20)	
Hemofilia w rodzinie, n (%)	69 (68,3)	

Courter 2001a [35]		
Obecność inhibitora wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)		7 (6,9)
Leczenie profilaktyczne	Liczba chorych, n	27
	Otrzymane infuzje, n	4278
	Czas otrzymywania infuzji, średnia [tyg.]	45
	Dawka leku, średnia [IU/kg]	56
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) w ramach profilaktyki krwawień, przez okres od 50 dni (50 dni ekspozycji) do 5 lat.</p> <p>Leczenie profilaktyczne (tzn. trwające ≥ 14 dni) dopasowywano indywidualnie do chorego, na podstawie oceny badacza, mierzonej aktywności czynnika FVIII oraz rodzaju krwawienia. U niektórych chorych zastosowano podstawową, rutynową profilaktykę.</p> <p>Leczenie okołoperacyjne:</p> <p>Chorych, którzy mieli być poddani planowanej operacji, wymagający minimum tygodniowego leczenia okołoperacyjnego oraz codziennego leczenia pooperacyjnego, obowiązywały osobne, operacyjne procedury zawarte w specjalnym protokole operacyjnym, stosowanym przez cały okres pooperacyjny. Po jego zakończeniu, u chorych wdrażano procedury protokołu standardowego.</p> <p>Jako całkowitą dawkę leku, którą otrzymał chory, traktuje się infuzje otrzymane zarówno w ramach protokołu operacyjnego, jak i standardowego.</p> <p>Obecność inhibitora:</p> <p>W przypadku chorych, u których doszło do rozwoju inhibitora, po 3-dniowym okresie eliminacji leku z ustroju (okres wymywania), ponownie podawano pojedynczy wlew BDDrFVIII (ReFacto[®]) w dawce 50IU/kg. Test na potwierdzenie obecności inhibitora wykonywano u nich po 10 do 21 dniach oraz, jeśli było to możliwe, po 3-dniowym okresie wymywania. Chorym, u których stwierdzono wysokie miano inhibitora (≥ 5 BU), oferowano przystąpienie do procedur leczenia zgodnych z protokołem IT (tolerancji immunologicznej), tzn. częstotliwość podawania leku większa niż 4 razy/tydzień i/lub stosowanie dawki BDDrFVIII (ReFacto[®]) > 50 IU/kg 3 razy/tydzień. Schemat leczenia u chorych z mianem inhibitora pomiędzy 5 a 10 BU odpowiadał dawce 100IU/kg stosowanej 1 lub 2 razy/dzień, a u chorych z mianem > 10 BU wynosił 200IU/kg 1 lub 2 razy/dzień.</p> <p>Chorzy z mianem inhibitora ≥ 5 BU, którzy nie byli poddani protokołowi IT, podlegali leczeniu, według schematu ustalonego przez badacza lub według alternatywnego protokołu IT. U tych chorych, test na obecność inhibitora wykonywano co najmniej raz w miesiącu.</p> <p>Chorzy z mianem inhibitora < 5 BU kontynuowali leczenie BDDrFVIII (ReFacto[®]) zgodnie ze schematem ustalonym przez badacza.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PUP – chorzy ogółem (moduł 1): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania epizodów krwawień; ⊗ roczny wskaźnik epizodów krwawień. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki dla moroktokogu alfa; ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych ogółem (bez podziału na rodzaj stosowanej terapii – profilaktyka / na żądanie); ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących leczenie na żądanie. 		

*z uwagi na ograniczone dane dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne (populacja docelowa), charakterystykę chorych przedstawiono dla wszystkich chorych włączonych do badania

**w publikacji nie podano informacji jaki odsetek stanowiła płeć męska, niemniej jednak biorąc pod uwagę etiologię choroby, należy przyjąć iż w badaniu odsetek mężczyzn był równy lub bliski 100%

7.6.1.12. Badanie Courter 2001b

Courter 2001b [36]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (z uwagi na kryterium interwencji, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, N=77)</p> <p>Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 3 (2,6%) ze 116 chorych, z powodu rezygnacji przed otrzymaniem leczenia;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 37 (9 państw położonych w Europie oraz Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy, do maksymalnie 5 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne – średni czas trwania profilaktyki wynosił 132,6 tyg. – około 30,6 mies.; <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa; poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek ≥ 7 lat; ⊕ ciężka hemofilia A (aktywność czynnika VIII $< 0,02$ IU/ml); ⊕ nabyte przeciwciała przeciwko zapaleniu wątroby typu B (HB_sAg) lub przebyte szczepienie przeciwko wirusowi HBV; ⊕ wcześniejsze leczenie profilaktyczne FVIII przez co najmniej 1 rok lub 30 ED w roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wykryta obecność inhibitora (obecnie lub w wywiadzie; $\geq 0,6$ BU); ⊕ obecność innych zaburzeń krzepnięcia krwi; ⊕ zaburzenia czynności nerek lub wątroby; ⊕ niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 12 g/dl); ⊕ choroby metaboliczne; ⊕ ciężkie reakcje na koncentraty czynnika VIII w wywiadzie; ⊕ całkowita liczba limfocytów CD4 < 300 komórek/μl; ⊕ liczba płytek krwi $< 75 000$/μl; ⊕ uzależnienie od narkotyków lub utrata antygenów przeciwko HB_sAg w wywiadzie; ⊕ leczenie wspomagające przy użyciu innych produktów zawierających FVIII lub inne analizowane leki; ⊕ poważne, zagrażające życiu krwawienie w bliskim okresie przed włączeniem do badania; ⊕ stosowanie innego koncentratu FVIII w czasie 3 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; ⊕ leczenie wspomagające lekami immunomodulującymi; ⊕ masa ciała > 100 kg. 	
Dane demograficzne – chorzy ogółem*	
Parametr	BDDrFVIII (ReFacto [®])
Liczba chorych, n	113
Mężczyźni, n (%)	113 (100,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	27,6 (12,4)

Courter 2001b [36]		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		26 (8; 73)
Rasa, n (%)	Kaukaska	109 (96,5)
	Czarna	1 (0,9)
	Hiszpańska	1 (0,9)
	Inna	2 (1,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,2 (16,8)
Hemofilia w rodzinie, n (%)	Tak	62 (54,9)
	Brak danych	13 (11,5)
Obecność inhibitora wśród członków rodziny chorych na hemofilię, n (%)	Tak	7 (6,2)
	Brak danych	16 (14,2)
	Niemożliwe do stwierdzenia	52 (46,0)**
Obecność przeciwciał anti-HCV, n (%)	Tak	101 (49,4)
	Brak danych	2 (1,8)^
Obecność przeciwciał anti-HIV, n (%)	Tak	33 (29,2)
	Brak danych	2 (1,8)^
Inna choroba w wywiadzie, n (%)		36 (31,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BDDrFVIII (ReFacto[®]) w ramach profilaktyki krwawień, przez okres co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>Leczenie profilaktyczne: Leczenie profilaktyczne podawano przez co najmniej 2 kolejne tygodnie, w oparciu o wcześniejsze doświadczenie chorego z pdFVIII lub rFVIII oraz na podstawie oceny badacza. Najczęściej chorym podawano lek w dawce 10-50 IU/kg, 1-3 razy w tygodniu. Średnia dawka leku stosowanego profilaktycznie u chorych wynosiła: 28,3 IU/kg (zakres: 7; 63).</p> <p>Leczenie okołoperacyjne: Chorych, którzy mieli być poddani planowanemu zabiegowi, wymagającym minimum tygodniowego leczenia okołoperacyjnego, obowiązywały osobne procedury zawarte w specjalnym protokole operacyjnym, stosowane przez cały okres pooperacyjny. Po jego zakończeniu wdrażano u chorych procedury wg protokołu standardowego. W trakcie trwania badania 113 chorych otrzymało łącznie 32 857 infuzji BDDrFVIII. Natomiast 12 268 infuzji zostało podanych w ramach leczenia na żądanie w związku z wystąpieniem epizodów krwawień.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – chory ogółem leczeni profilaktycznie (moduł 2): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik epizodów krwawień; ⊗ częstość występowania epizodów krwawień. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki dla moroktokogu alfa; ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych ogółem (bez podziału na rodzaj stosowanej terapii – profilaktyka / na żądanie); ⊗ punkty końcowe w podgrupach chorych otrzymujących profilaktykę z częstotliwością niezgodną z ChPL (1 lub >3 razy w tygodniu); ⊗ punkty końcowe dotyczące leczenia krwawień / leczenia na żądanie / leczenia okołoperacyjnego. 		

*z uwagi na ograniczone dane dla grupy chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne (populacja docelowa), charakterystykę chorych przedstawiono dla wszystkich chorych włączonych do badania

**chorzy u których nie stwierdzono hemofilii wśród członków rodziny

^brak danych początkowych. W czasie trwania badania u 1 z chorych wynik testu anty-HCV był negatywny, a u drugiego pozytywny

^^brak danych początkowych. W czasie trwania badania u chorych wynik testu anty-HIV był negatywny

7.6.2. III etap przeglądu systematycznego

7.6.2.1. Badanie *Martinowitz 2011*

<i>Martinowitz 2011 [44]</i>
METODYKA
<p>Badanie otwarte, sekwencyjne, pojedynczej dawki, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: metoda sekwencyjnej zmiany leku (1 grupa chorych otrzymywała kolejno pojedyncze dawki ocenianych leków);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: n/d;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie – obydwie dawki leków otrzymało 23 chorych, jednakże otrzymane wyniki dla 3 chorych po podaniu dawki leku NovoEight[®] były odstające i dlatego je odrzucono; ostatecznie analizowano wyniki dla 20 chorych; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIC;</p> <p>Sponsor: Novo Nordisk A/S;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (Niemcy, Izrael, Włochy, Szwajcaria);</p> <p>Okres obserwacji: okres, w którym chorzy brali udział w badaniu składał się z 4 wizyt (1. wizyta przesiewowa, 2. wizyta – dawka pierwszego leku (lek Advate[®]), 3. wizyta – dawka drugiego leku (lek NovoEight[®]), 4. wizyta – ostatnia wizyta kontrolna). Okres wymywania przed podaniem każdego czynnika musiał wynosić 4 dni;</p> <p>Analiza statystyczna:</p> <p>Do porównania interwencji pomiędzy sobą użyto wielowymiarowego modelu liniowego efektów mieszanych (leczenie jako efekt mieszany, chorzy jako efekt losowy);</p> <p>biorównoważność stwierdzono, gdy dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności wyników dotyczących farmakokinetyki mieścił się w 80-125% w stosunku do przedziału ufności wyznaczonego dla leku referencyjnego; profil bezpieczeństwa oceniono z zastosowaniem statystyki opisowej;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>equivalence</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mężczyźni; ⊗ wiek 12-55 lat; ⊗ ciężka hemofilia A (czynnik VIII $\leq 1\%$ normy); ⊗ brak krwawienia w momencie rekrutacji do badania; ⊗ masa ciała: 10-120 kg; ⊗ wcześniejsze leczenie (co najmniej 150 dni ekspozycji na czynnik VIII); ⊗ brak obecności inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie; $< 0,6$ BU/ml); ⊗ negatywny wynik na obecność antykoagulantu toczońskiego, wirusa HCV lub HIV (stężenie cząstek wirusa < 200 cząstek/μl). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednie leczenie FVIII lub inhibitorami receptora płytkowego / antykoagulantami w czasie odpowiednio 4 lub 7 dni przed podaniem dawki pierwszego leku; ⊗ jakiegokolwiek stan lub choroba, mogąca mieć wpływ na uczestnictwo chorego w badaniu lub jego wyniki.

Martinowitz 2011 [44]	
DANE DEMOGRAFICZNE*	
Parametr	Grupa badana: Oktokog alfa (Advate [®]), turoktokog alfa (NovoEight [®])
Liczba chorych	23
Mężczyźni, n (%)	23 (100,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	24 (7,9)
Rasa, n (%)	Biała 22 (95,7)
	Azjatycka 1 (4,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	72,4 (13,1)
Wzrost, średnia (SD) [m]	1,76 (0,07)
Czas protrombinowy, średnia (SD) [s]	12,9 (1,0)
Wynik testu na obecność inhibitora <0,6 BU/ml, n (%)	23 (100,0)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: oktokog alfa (Advate[®]) podawany dożylnie, w dawce 50 IU/kg.</p> <p>Interwencja referencyjna: turoktokog alfa (NovoEight[®]) podawany dożylnie, w dawce 50 IU/kg.</p> <p>Podczas zmiany terapii, kolejny lek podawano po minimum 4-dniowym okresie wymywania czynnika VIII.</p> <p>Leczenie wspomagające: brak.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – chorzy (moduł 2) – średni wiek 24 lata (SD: 7,9): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_∞); ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku do czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t); ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pozostałe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, które nie stanowią podstawy do opiniowania o biorównoważności leków, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ biologiczny okres półtrwania leku (t_{1/2}); ⊗ klirens (CL); ⊗ objętość dystrybucji w stanie równowagi (ang. <i>apparent volume of distribution at steady state</i>); ⊗ objętość dystrybucji w fazie terminalnej (ang. <i>apparent volume of distribution based on the terminal phase</i>); ⊗ średni czas przebywania leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>); ⊗ stężenie leku we krwi przed podaniem dawki leku; ⊗ profil bezpieczeństwa (podanie pojedynczych dawek leków). 	

*z uwagi na charakter badania sekwencyjnego, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych; dane demograficzne przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali dawki ocenianych leków

7.6.2.2. Badanie Nemes 2008

Nemes 2008 [45]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, III fazy, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, podzielone na 3 etapy:</p> <p><u>etap I:</u> randomizowane, podwójnie zaślepięone, typu <i>cross-over</i> (ocena parametrów farmakokinetycznych pdFVIII (Immunate[®]) oraz pdFVIII (Immunate SD[®] – osoczopochodny koncentrat czynnika VIII, wyprodukowany w celu zwiększenia marginesu bezpieczeństwa w zakresie możliwego skażenia produktu wirusami. Otrzymywany jest tą samą metodą co Immunate[®]. Różnica dotyczy etapu, w którym roztwór zawierający czynnik krzepnięcia VIII, traktowany jest detergentem. W przypadku Immunate SD[®] roztwór traktowany jest mieszaniną rozpuszczalnik/detergent)*;</p> <p><u>etap II:</u> ocena bezpieczeństwa i skuteczności pdFVIII (Immunate SD[®])*;</p> <p><u>etap III:</u> ocena parametrów farmakokinetycznych pdFVIII (Immunate SD[®])*;</p> <p>(z uwagi na kryterium populacji, interwencji i metodyki oraz podział chorych na moduły wiekowe, w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla chorych otrzymujących standardowe leczenie profilaktyczne w II etapie badania: chorzy ogółem, N=49 oraz chorzy pediatrycznie, N=22);</p> <p>Opis metody randomizacji: etap I (b/d), etap II i III (n/d);</p> <p>Zaślepienie: etap I (tak, podwójne), etap II i III (brak – przedłużenie badania);</p> <p>Opis metody zaślepienia: etap I (brak), etap II i III (n/d);</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o włączaniu chorych kolejno do badania) – II etap;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: spośród 56 chorych otrzymujących pdFVIII (Immunate SD[®]), 47 (83,9%) chorych włączono do analizy skuteczności w zakresie oceny epizodów krwawień, natomiast 49 (87,5%) chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę profilaktyczną leku, włączono do analizy w zakresie terapii profilaktycznej; profil bezpieczeństwa oceniano u wszystkich 56 chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Austria, Polska, Niemcy, Republika Czeska, Węgry);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mediana czasu trwania terapii profilaktycznej wynosiła 4,1 (zakres: 0,1; 5,2) mies.; ⊗ średni czas ekspozycji na pdFVIII (Immunate SD[®]) dla wszystkich chorych wynosił 47 (zakres: 17; 76) dni; <p>Analiza statystyczna: b/d (II etap);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d (II etap).</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężka hemofilia A (FVIII\leq1%); ⊗ wcześniejsze otrzymywanie terapii związanej z leczeniem hemofilii; ⊗ brak ekspozycji na czynnik VIII w czasie poprzedzającym pierwszą infuzję leku (minimum 72h); ⊗ brak stwierdzonego krwawienia w czasie trwania infuzji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne – leczenie profilaktyczne		
Parametr	pdFVIII (Immunate SD [®])	
Liczba chorych	49	
Liczba mężczyzn, n (%)	49 (100,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata] ^{***}	21 (12; 63)	
Chorzy w danym przedziale wiekowym, n (%)	12-17 lat	22 (44,9)
	≥18 lat	27 (55,1)

Nemes 2008 [45]		
Rodzaj stosowanej terapii 6 mies. przed badaniem, n (%)	Profilaktyczna	2 (4,1)
	Na żądanie	41 (83,7)
	Obie	6 (12,2)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]**		62 (33; 125)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana:</p> <p><u>Etap II:</u></p> <p>pdFVIII (Immunate SD[®]) podawany w ramach terapii profilaktycznej (20-40 IU/kg podawane w 2-dniowych odstępach wg decyzji badacza) przez minimum 27 tyg. ± 7 dni lub co najmniej 50 ED, w zależności od tego, które wystąpiło pierwsze.</p> <p>Jeśli chory wymagał operacji, otrzymywał pdFVIII (Immunate SD[®]) w ramach leczenia okołoperacyjnego.</p> <p>Mediana dawki przypadająca na 1 infuzję wynosiła 351 (zakres: 204; 553) IU/kg/miesiąc.</p> <p>Skumulowany czas ekspozycji na lek dla wszystkich chorych wynosił 2 646 dni.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTP – chorzy pediatryczni (moduł 1): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miesięczna liczba epizodów krwawień, częstość występowania epizodów krwawień; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane[#], obecność inhibitora); ⊗ PTP – chorzy ogółem (moduł 2): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miesięczna liczba epizodów krwawień, częstość występowania epizodów krwawień; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane[#], obecność inhibitora). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki; ⊗ punkt końcowe dla chorych otrzymujących leczenie na żądanie. 		

*w pozostałej części raportu używana jest nazwa Immunate[®] zamiast Immunate SD[®], ze względu na obecnie przyjęty już standard oczyszczania pdFVIII metodą charakterystyczną dla Immunate SD[®]

***dane dla ogólnej liczby chorych włączonych do badania (N=56)

[#]w populacji chorych ogółem (N=56), spośród których leczenie profilaktyczne otrzymywało 87,5% chorych

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.7.1. I etap

Tabela 53.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Franchini 2011</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).
<i>Franchini 2012</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd został zaktualizowany. Do analizy włączono aktualizację tego przeglądu – <i>Franchini 2013</i> .
<i>Gringeri 2011</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).
<i>Johnston 2012</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak strategii wyszukiwania, krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).
<i>Mathew 2016</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak strategii wyszukiwania, krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).
<i>Musso 2008</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Peerlinck 2006</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak strategii wyszukiwania, krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).
<i>Rossi 2011</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd, w którym oceniano przedoperacyjną podaż czynnika krzepnięcia VIII. Ponadto, nie oceniano badań, w których analizowano moroktokog alfa.
<i>Scharrer 2011</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny badań i kryteriów włączenia).

7.7.2. II etap

Tabela 54.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abrantes 2017</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano chorych z 13 badań klinicznych pod względem oceny parametrów farmakokinetycznych moroktokogu alfa.
<i>Auerswald 2013</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano wyniki w grupie 3 chorych otrzymujących moroktokog alfa (do analizy włączano badania prowadzone na ≥ 10 chorych w grupie).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aznar 2009</i> [70]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali różne czynniki krzepnięcia VIII. Nie analizowano wyników dla grupy chorych otrzymującej wyłącznie moroktokog alfa (brak informacji jaki odsetek stanowili chorzy otrzymujący moroktokog alfa w ramach leczenia profilaktycznego).
<i>Aznar 2014</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 4 chorych otrzymujących BDDrFVIII (do analizy włączano badania prowadzone na ≥ 10 chorych w grupie).
<i>Epstein 2012</i> [71]	Niewłaściwy punkt końcowy	W badaniu analizowano punkty końcowe związane z wykorzystaniem leku w organizmie.
<i>Fijnvandraat 1997</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano biorównoważność moroktokogu alfa względem pdFVIII (Octonativ-M [®]), jednakże przyjęty sposób analizy statystycznej nie jest zgodny z aktualnymi wytycznymi opublikowanymi przed EMA oraz FDA [9, 11].
<i>Gouw 2007a</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna – analiza danych zebranych z 4 badań pierwotnych.
<i>Gouw 2007b</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat odsetka chorych otrzymujących moroktokog alfa w ramach leczenia profilaktycznego.
<i>Gringeri 2004</i> [75]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu moroktokog alfa w formie profilaktyki podawano 16% chorym – brak odrębnych wyników dla tej grupy chorych.
<i>Hay 2015</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat odsetka chorych otrzymujących moroktokog alfa w ramach leczenia profilaktycznego.
<i>Henrard 2011</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 7 chorych otrzymujących moroktokog alfa (do analizy włączano badania prowadzone na ≥ 10 chorych w grupie).
<i>Klintman 2013a</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena miana przeciwciał. W badaniu uczestniczyło 17,9% chorych otrzymujących moroktokog alfa.
<i>Klintman 2013b</i> [79]	Niewłaściwy punkt końcowy	W badaniu analizowano wyłącznie punkty końcowe dotyczące miana przeciwciał po podaniu jednorazowych dawek poszczególnych rFVIII lub po podaniu pojedynczej dawki zmieszanych razem analizowanych 3 czynników.
<i>Kreuz 2002</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali różne preparaty czynnika VIII. Brak informacji na temat odsetka chorych otrzymujących moroktokog alfa w ramach leczenia profilaktycznego.
<i>Lambert 2007</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki leku, natomiast nie oceniano jego biorównoważności względem komparatorów.
<i>Maclean 2011</i> [82]	Niewłaściwy punkt końcowy	Ocena czynników wpływających na obecność inhibitora, tj. rodzaj stosowanej terapii. Brak punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa.
<i>Mingot-Castellano 2015</i> [168]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Morfini 2015 [83]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu moroktokog alfa otrzymywało 11 z 17 (64,7%) włączonych chorych do ramienia rFVIII. Brak odrębnych wyników dla tej grupy chorych.
<i>Parra Lopez 2015 [84]</i>	Niewłaściwa populacja	Nie podano wyników w podziale na rodzaj stosowanej profilaktyki (odsetek chorych w populacji ogółem dla profilaktyki pierwotnej wynosił 37%, a wtórnej 62%).
<i>Peyvandi 2016 [180]</i>	Niewłaściwa interwencja	Rekombinowane czynniki VIII podawane chorym (Advate [®] (10,3%), ReFacto AF [®] (5,6%), Kogenate [®] (48,5%) lub Recombinate [®] (35,7%)) analizowano łącznie.
<i>Rocino 2006 [85]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano wyniki w grupie 3 chorych otrzymujących moroktokog alfa (do analizy włączano badania prowadzone na ≥ 10 chorych w grupie).
<i>Shafer 2015 [86]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano biorównoważność moroktokogu alfa podawanego za pomocą dwukomorowej strzykawki względem tego preparatu podawanego w formie 2 wstrzyknięć w mniejszych dawkach.
<i>Stieltjes 2004 [87]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano stosowanie moroktokogu alfa u chorych w okresie okołoperacyjnym.
<i>Ter Avest 2008 [88]</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat odsetka chorych otrzymujących moroktokog alfa w ramach leczenia profilaktycznego.
<i>Vepsalainen 2016 [89]</i>	Niewłaściwa interwencja	Produkt ReFacto [®] otrzymywało 23% chorych – brak odrębnych wyników dla chorych z tej grupy. Natomiast produkt ReFacto AF [®] oraz Advate [®] podawano odpowiednio 1 oraz 2 chorym.
<i>Windyga 2010 [90]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano stosowanie moroktokogu alfa u chorych w okresie okołoperacyjnym.

7.7.3. III etap

Tabela 55.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap III

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Astermark 2006 [91]</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji oceniano praktykę stosowania oraz wytyczne dotyczące ITI.
<i>Auerswald 2015 [92]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano dawkowanie oktokogu alfa u chorych odmienne niż zalecane jako standardowa profilaktyka (1 raz/tydzień).
<i>Auerswald 2012 [93]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu lek Advate [®] w formie profilaktyki podawano jedynie 3 chorym (do analizy włączano badania prowadzone na ≥ 10 chorych w grupie).
<i>Aznar 2009 [70]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano różne czynniki krzepnięcia stosowane u chorych. Spośród komparatorów, lek Advate [®] podawano jedynie u 8% chorych (brak wyników dla tej grupy chorych).
<i>Aznar 1998 [94]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczopochodny czynnik VIII Fanhdi [®] .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aznar 2014</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki osoczopochodny czynnik VIII podawano chorym w badaniu (chorzy uprzednio leczeni).
<i>Bacon 2011</i> [96]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych.
<i>Battle 1999</i> [97]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano preparat rFVIII Kogenate [®] w ramach ITI.
<i>Batorova 2016</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie przedstawiono wyników w podziale na poszczególne czynniki.
<i>Blanchette 2004</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano rFVIII Kogenate [®] .
<i>Blanchette 2008</i> [100]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych.
<i>Blatny 2015</i> [101]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynniki VIII podawano analizowanym chorym. Dane przedstawiono jedynie w ogólnym podziale na pdFVIII oraz rFVIII.
<i>Borhany 2012</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Buchanan 1999</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania.
<i>Butenas 2013</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Callaghan 2011</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Calvez 2007</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Calvez 2001</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Calvez 2014</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu lek Advate [®] w formie profilaktyki podawano 57% chorym – brak odrębnych wyników dla tej grupy chorych.
<i>Caram 2011</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano chorych, u których stwierdzono obecność inhibitora, lecz u których nie rozpoczęto terapii ITI.
<i>Chalmers 2007</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Collins 2009</i> [111]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych.
<i>Damiano 2000</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano rodzaje ITI stosowanej w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.
<i>Den Uijl 2009</i> [113]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych.
<i>Diamondstone 2002</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano przyczyny zgonu u chorych. Brak informacji na temat sposobów profilaktyki krwawień w grupie chorych na hemofilię A.
<i>DiMichele 2002</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano rodzaje ITI stosowanej w ośrodkach w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych.
<i>Epstein 2012</i> [71]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla rekombinowanych FVIII podano łącznie (spośród wybranych komparatorów, lek Advate [®] stanowił około 37% z rFVIII). W badaniu analizowano stopień wykorzystania leku.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Eshghi 2015</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali czynnik VIII na żądanie. Ponadto, w badaniu tym analizowano lek Safacto [®] oraz pdFVIII – brak informacji jaki czynnik pdFVIII stosowali chorzy.
<i>Ettingshausen 2006</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Fischer 2011</i> [119]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w populacji PTP.
<i>Fischer 2015</i> [120]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono informacji jaki odsetek chorych otrzymywał FVIII w ramach leczenia profilaktycznego. Analizowano wyniki na podstawie danych z europejskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii (EUHASS, ang. <i>European Haemophilia Safety Surveillance System</i>) obejmującego 60 ośrodków w wielu państwach europejskich o różniącym się od siebie standardzie leczenia
<i>Fischer 2015</i> [121]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono informacji jaki odsetek chorych otrzymywał FVIII w ramach leczenia profilaktycznego. Analizowano wyniki na podstawie danych EUHASS, obejmującego 60 ośrodków w wielu państwach europejskich o różniącym się od siebie standardzie leczenia.
<i>Gaboulaud 2002</i> [122]	Niewłaściwa interwencja	W grupie chorych na hemofilię A w badaniu, oceniano leki zawierające czynnik VIII, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie (Kogenate [®] , Recombinate [®] , Helixate [®] , Bioclote [®]).
<i>Goudemand 2006</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy otrzymywali produkt Kogenate [®] lub Recombinate [®] lub pdFVIII – brak informacji jaki czynnik pdFVIII stosowali chorzy.
<i>Gouw 2007a</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu uprzednio nieleczeni chorzy otrzymywali produkt Kogenate [®] lub Recombinate [®] lub różne rodzaje pdFVIII – brak informacji jaki czynniki pdFVIII stosowali chorzy.
<i>Gouw 2007b</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano różne czynniki krzepnięcia łącznie.
<i>Gouw 2011</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano zależność występowania inhibitora od mutacji genu F8 u chorych otrzymujących FVIII.
<i>Gouw 2013b</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>RODIN</i> . Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Greninger 2008</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano preparat Alphanate [®] w ramach ITI.
<i>Gringeri 2011a</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Gringeri 2011b</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	Do badania włączano chorych z ośrodków we Włoszech między 1996 a 1999 rokiem. W latach tych stosowanym rFVIII był produkt Recombinate.
<i>Gringeri 2006</i> [130]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczopochodny czynnik VIII Emoclot [®] .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Gringeri 2007</i> [131]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczopochodny czynnik VIII Franhdi [®] .
<i>Guerois 1995</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy otrzymywali produkt VIII-THPSD [®] . Ponadto, w badaniu analizowano leczenie krwawień u chorych.
<i>Gupta 2013</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji jaki preparat czynnika krzepnięcia podawano chorym.
<i>Halimeh 2013</i> [134]	Niewłaściwa interwencja	W grupie chorych na hemofilię A stosowano leki zawierające czynnik VIII, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie (m.in. Kogenate [®] , Recombinate [®] , Helixate [®] , Beriate [®] , Hemophil M [®]).
<i>Hay 2011</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Hay 2012</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w badaniu podawano różne czynniki krzepnięcia w ramach ITI.
<i>Hay 2015</i> [137]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji czy chorzy przed otrzymaniem leku Advate [®] otrzymywali wcześniej inny preparat FVIII.
<i>Haya 2001</i> [138]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Hillman-Wiseman 1994</i> [139]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano chorym preparat Recombinate [®] lub Kogenate [®] .
<i>Ingerslev 2014</i> [140]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Ishaku 2015</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Kelly 1997</i> [142]	Niewłaściwa interwencja	W grupie chorych na hemofilię A stosowano leki zawierające czynnik VIII, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie (Recombine [®] , Hemophil M [®]).
<i>Klamroth 2011</i> [143]	Niewłaściwa populacja	W badaniu preparat Advate [®] podawano uprzednio leczonym chorym w badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PASS, ang. <i>post-authorization safety surveillance – PASS</i>).
<i>Knobe 2002</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Klintman 2013a</i> [78]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano punkty końcowe dotyczące miana przeciwciał. W badaniu uczestniczyło 9 chorych (11%) otrzymujących lek Advate [®] . Ponadto, w czasie trwania badania, chorzy zmieniali rodzaj stosowanych preparatów.
<i>Kocher 2012</i> [146]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Kraiem 2012</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kreuz 2002</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali różne preparaty czynnika VIII, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie (Recombinate [®] , Kogenate [®]), a także preparat Immunate [®] . Nie podano informacji na temat odsetka chorych otrzymujących preparat Immunate [®] w ramach leczenia profilaktycznego. Dodatkowo preparat ten podawano w populacji uprzednio nieleczonych chorych.
<i>Kreuz 2016</i> [149]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczopochodny czynnik VIII Octanate [®] .
<i>Kruse-Jarres 2015</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Kurnik 2010</i> [151]	Niewłaściwa interwencja	W grupie badanej preparaty czynnika VIII podawano w schemacie niezgodnym z zalecanym w leczeniu profilaktycznym – raz w tygodniu. Brak informacji jakie preparaty FVIII podawano chorym.
<i>Kurth 2011</i> [152]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano osoczopochodny czynnik VIII Alphanate [®] .
<i>Kurth 2008</i> [153]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy otrzymywali różne czynniki osoczopochodne: Alphanate [®] , Koate [®] , Profilate [®] .
<i>Leissingner 2011</i> [154]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Lentz 2016</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Li 2017</i> [156]	Niewłaściwa interwencja	Prawdopodobnie wszyscy chorzy w badaniu otrzymywali preparat Kogenate [®] – publikacja do badania ReCARE.
<i>Li 2017b</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	Prawdopodobnie wszyscy chorzy w badaniu otrzymywali preparat Kogenate [®] (nie podano w publikacji wystarczających danych do określenia jaki preparat FVIII stosowali analizowani chorzy) – publikacja do badania ReCARE.
<i>Lin 2011</i> [158]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Lindvall 2014</i> [159]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Lusher 1993</i> [160]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali preparat Kogenate [®] .
<i>Mahlangu 2014</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu A-LONG oceniano rekombinowany czynnik VIII – rFVIII-Fc. Produkt Advate [®] zostały wykorzystany jedynie do porównania parametrów farmakokinetycznych.
<i>Makiperna 2008</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Manco-Johnson 2007</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali preparat Kogenate [®] lub Kogenate FS [®] .
<i>Mancuso 2012</i> [164]	Niewłaściwa interwencja	Wszystkie rekombinowane czynniki krzepnięcia analizowano w badaniu łącznie (spośród wybranych komparatorów, produkt Advate [®] podawano jedynie 18 (14,5%) chorym).
<i>Mannucci 2007</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Opis projektu badania.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Mannucci 2010</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Marcucci 2015</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne.
<i>Mingot-Castellano 2015</i> [168]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Moderasi 2006</i> [169]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali różne rodzaje leków na hemofilię A, zarówno w formie profilaktyki jak i leczenia na żądanie. Wyniki analizowano łącznie.
<i>Montalvao 2015</i> [170]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano osoczo pochodne czynniki VIII: produkty Octavi SD Optimum [®] oraz 8Y [®] . W badaniu oceniano poziom immunoglobulin IgG u chorych.
<i>Morado 2005</i> [171]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Nakar 2015</i> [172]	Niewłaściwa interwencja	Rekombinowane czynniki VIII podawane chorym (Advate [®] , Recombinate [®] , Kogenate [®]) analizowano łącznie.
<i>Nemes 2007</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	Opis badania <i>Nemes 2008</i> .
<i>Nemes 2012</i> [174]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczo pochodny czynnik VIII Haemoctin SDH [®] .
<i>Oldenburg 2010</i> [175]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych (w badaniu uczestniczyło jedynie 2% PUP). FVIII w formie profilaktyki podawano jedynie 57% chorym.
<i>Oldenburg 2013</i> [176]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano osoczo pochodny czynnik VIII Fanhdi [®] .
<i>Oldenburg 2013</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Opis badania <i>AHEAD</i> , preparat Advate [®] podawano w populacji PTP.
<i>Owaidah 2017</i> [178]	Niewłaściwa interwencja	Nie podano informacji jakie preparaty FVIII stosowano u chorych. Podział wyników jedynie na preparaty rekombinowane lub osoczo pochodne.
<i>Panicker 2003</i> [179]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy na hemofilię A otrzymywali preparat Recombinate [®] lub Kogenate [®] .
<i>Peyvandi 2016</i> [180]	Niewłaściwa interwencja	Rekombinowane czynniki VIII podawane chorym (Advate [®] (10,3%), ReFacto AF [®] (5,6%), Kogenate [®] (48,5%) lub Recombinate [®] (35,7%)) analizowano łącznie.
<i>Pollmann 2013</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych (w badaniu uczestniczyło jedynie 7 uprzednio nieleczonych chorych (4,6%).
<i>Pollmann 2004</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.
<i>Romanov 2015</i> [183]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano wyników dla uprzednio nieleczonych chorych otrzymujących preparat Advate [®] w ramach profilaktyki.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rocino 2006</i> [85]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy otrzymywali preparaty FVIII Kogenate [®] (N=10), Recombinate [®] (N=13) oraz ReFacto [®] (N=3).
<i>Rotschild 1998</i> [185]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano rekombinowany czynnik VIII Recombinate [®] .
<i>Santagostino 1997</i> [186]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy na hemofilię A otrzymywali preparat Emoclot [®] .
<i>Santagostino 2005</i> [187]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Santagostino 2014</i> [188]	Niewłaściwa populacja	W badaniu preparat Advate [®] otrzymywali uprzednio leczeni chorzy - badania <i>Guardian 1</i> i <i>Guardian 3</i> .
<i>Schramm 2012</i> [189]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Serban 2011</i> [190]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Shapiro 2014</i> [191]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano uprzednio leczonych chorych, którzy otrzymywali preparaty czynnika VIII (m.in. preparat Advate [®]). Nie podano informacji jaki czynnik pdFVIII podawano chorym. Ponadto, nie oceniano skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania poszczególnych preparatów.
<i>Shapiro 2009</i> [192]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna – zebranie danych z 6 badań klinicznych oceniających preparat Advate [®] zarówno w populacji PUP jak i PTP.
<i>Shapiro 2015</i> [193]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna - zebranie danych z 12 badań klinicznych oceniających preparat Advate [®] zarówno w populacji PUP jak i PTP.
<i>Shirahata 2011</i> [194]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Singleton 2007</i> [195]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano rekombinowany czynnik VIII Kogenate [®] .
<i>Soucie 2004</i> [196]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki czynnik VIII podawano analizowanym chorym.
<i>Spira 2006</i> [197]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano rekombinowany czynnik VIII Kogenate [®] .
<i>Strauss 2011</i> [198]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dotyczących bezpieczeństwa/skuteczności leczenia profilaktycznego. Ponadto, brak informacji jaki czynnik rFVIII podawano analizowanym chorym.
<i>Tarantino 2004</i> [199]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych.
<i>Ter Avest 2010</i> [200]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące stosowania różnych leków jako ITI.
<i>Unuvar 2008</i> [201]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące stosowania różnych leków zawierających pdFVIII jako ITI.
<i>Unuvar 2000</i> [202]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło różnych preparatów zawierających FVIII w terapii ITI.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Valentino 2012</i> [203]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano lek Advate [®] w grupie uprzednio leczonych chorych, poddanych uprzednio terapii na żądanie.
<i>Valentino 2016</i> [204]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu preparat Advate [®] podawano uprzednio leczonym chorym.
<i>van den Berg 2016</i> [205]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji jaki czynnik podawano chorym PUP.
<i>van Dijk 2005</i> [206]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Vepsalainen 2016</i> [207]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano różne preparaty FVIII u chorych – wyniki podano łącznie.
<i>Vezina 2014</i> [208]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki stosowany u chorego lek spowodował rozwój inhibitora. Spośród wybranych komparatorów w badaniu, lek Advate [®] podawano 51% chorym – brak odrębnych wyników dla tej grupy chorych.
<i>Viuff 2011</i> [209]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano parametry farmakokinetyczne preparatów NovoEight [®] oraz Advate [®] , jednakże nie w celu oceny ich biorównoważności względem siebie.
<i>Walsh 2009</i> [210]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Wang 2010</i> [211]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki preparat FVIII podawano chorym w ramach profilaktyki.
<i>Wyrwich 2016</i> [212]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji analizowano wyniki z badania A-LONG (publikacja <i>Mahlangu 2014</i>), w którym chorym podawano rFVIII-Fc, natomiast produkt Advate [®] został wykorzystany wyłącznie do porównania parametrów farmakokinetycznych.
<i>Xuan 2014</i> [213]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano odsetka chorych, u których stosowano lek Advate [®] oraz nie podano informacji na temat wcześniejszego leczenia.
<i>Yao 2016</i> [214]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania ReCARE, w którym oceniano stosowanie preparatu Kogenate [®] .
<i>Yoshioka 2015</i> [215]	Niewłaściwa metodyka	Produkt Advate [®] otrzymywało w badaniu 6 chorych (do analizy włączano badania prowadzone na ≥10 chorych w grupie).
<i>Zanon 1999</i> [216]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali preparaty Hemophil M [®] oraz Recombinate [®] .
<i>Zhang 2011</i> [216]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu lek Advate [®] podawano chorym wyłącznie w ramach leczenia na żądanie.

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 56.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 57.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 59.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	

	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 60.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		<5 punktów - przegląd o niskiej jakości; ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 61.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ badanie z randomizacją = jakość wysoka ⊗ badanie obserwacyjne = jakość niska ⊗ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania ⊗ ważna niezgodność wyników (-1) ⊗ umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych ⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) ⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) ⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich

- wiarygodności (+2)
- ⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- ⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 62.

Główne kryteria oceny jakości badań analizujących biorównoważność leków wg wytycznych EMA

Kryterium	Zalecane	
Metodyka badania		
Metodyka badania	Badanie RCT, typu <i>cross-over</i> , podwójnie sekwencyjne.	Jako dopuszczalne przyjęto prawidłowo zaprojektowane badania o innej metodyce, np. badanie z grupami równoległymi.
Okres obserwacji	Okres wymywania (ang. <i>wash out</i>) – między okresami podawania dawek. Powinien trwać co najmniej 5-krotną długość okresu półtrwania ocenianego leku.	
Zbieranie próbek	Próbki krwi powinny być zbierane z częstotliwością umożliwiającą wychwycenie parametru T_{max}^{25} . W szczególności plan pobierania próbek powinien być przyjęty tak, aby stężenie leku w pierwszej próbce nie było najwyższe (C_{max}) ze wszystkich pobranych próbek. Ponadto, czas, w którym pobierane są próby powinien być wystarczająco długi, tak aby oszacować realny czas ekspozycji na lek (wartość parametru AUC_t powinien obejmować co najmniej 80% wartości parametru AUC_{∞}). Czas zbierania próbek nie musi być dłuższy niż 72h w przypadku leków o natychmiastowym uwalnianiu.	
Populacja		
Liczebność	Co najmniej 12 osób.	
Narażenie na chorobę	Osoby zdrowe. Wyjątkiem są leki, których podawanie u osób zdrowych uznaje się za nieetyczne w związku z bezpieczeństwem terapii.	
Dane demograficzne	Osoby w wieku ≥ 18 lat, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) mieszczącym się w przedziale 18,5-30 kg/m^2 .	
Porównywalność grup	W przypadku badań z grupami równoległymi, do obu grup powinny należeć osoby o porównywalnych parametrach, tj. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, status palenia tytoniu, status metaboliczny). Stanowi to konieczny warunek dopuszczenia tego rodzaju badania do oceny biorównoważności leków.	
Interwencja		
Lek referencyjny	Lek dopuszczony do obrotu na świecie.	
Produkt badany	Produkt reprezentatywny w stosunku do produktu, który ma być dopuszczony do obrotu.	
Opakowanie	Każda dawka powinna być opakowana indywidualnie i odpowiednio oznaczona.	
Warunki przyjmowania leku	Warunki przyjęcia leku powinny być wystandaryzowane. Jeżeli nie przyjęto inaczej dawkę leku należy przyjąć na czczo, 8 h po posiłku zachowaniem odpowiedniego reżimu płynowego.	

²⁵ T_{max} , ang. *the time to reach maximum concentration* – czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej

Kryterium	Zalecane	
Punkty końcowe		
Parametry wymagane	<p>Standardem do stwierdzenia biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki leku jest ocena parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AUC_t; ⊗ AUC_∞; ⊗ C_{max}; ⊗ T_{max}; ⊗ pole resztkowe. <p>Należy stosować modele niekompartmentowe.</p>	<p>Pomiar parametrów: AUC_∞ oraz pola resztkowego nie jest wymagany w przypadku zbierania próbek przez 72h, gdy stężenie leku jest mierzalne.</p>
Ocena parametrów	<p>Ocena parametrów powinna być odpowiednio scharakteryzowana. Analiza wyników powinna uwzględniać wszystkie osoby biorące udział w badaniu, z wyjątkiem osób, u których nie wykonano pomiaru obu porównywanych produktów.</p>	
Definiowanie biorównoważności	<p>Analiza stosunku średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów dla parametrów: AUC_∞, AUC_t, AUC_{48h} oraz C_{max}. Aby uznać biorównoważność leków, stosunek średnich geometrycznych parametrów AUC_∞, AUC_t oraz C_{max} powinien zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% CI – tzw. zasada wzajemności. Analiza porównawcza dla produktów parametru T_{max} nie jest wymagana.</p>	<p>W przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym, stosunek średnich geometrycznych parametrów AUC powinien zawierać się w zakresie akceptacji 90,00-111,11% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego.</p>
Analiza statystyczna	<p>Analiza statystyczna powinna zostać wykonana metodą analizy wariancji ANOVA.</p>	
Opis wyników	<p>Pełny opis wyników wraz z przedstawieniem wartości stosunku średnich geometrycznych, median, średnich arytmetycznych, SD, współczynnika zmienności oraz wartości minimalnych i maksymalnych dla każdego z ocenianych parametrów. Parametry analizowane statystycznie do oceny biorównoważności należy przedstawić w formie stosunku średnich geometrycznych wraz z 90% CI względem przyjętych wartości dla produktu referencyjnego.</p>	

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wysokie ryzyko błędu ⊗ Niskie ryzyko błędu ⊗ Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wysokie ryzyko błędu ⊗ Niskie ryzyko błędu ⊗ Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 64.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 65.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych do oceny biorównoważności

Interwencja		Kontrola		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
				TAK/NIE
Punkt końcowy				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
		100 (referencja)		

Tabela 66.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie z grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 67.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie z grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –							

Tabela 68.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	Leczenie	OBS, średnia	Podgrupa	n (%)	N
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –					

Tabela 69.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	Leczenie	OBS, średnia	Podgrupa	Mediana (zakres)	N
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –					

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 70.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [19]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [19]
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [19]
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań. 	Tak, Rozdział 3.4 i 3.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.10. do 3.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3 oraz 3.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4, 3.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.6.
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.6.
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.6.
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.6.
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6.
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6.
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.10. do 3.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.15.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	25
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	30
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	55
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Collins 2014, RODIN/PedNet (Gouw 2013a), Martinowitz 2011, Recht 2009 – 310, Recht 2009 – 306, Petrini 2009, Rea 2009, Nemes 2008, Di Paola 2007, Pollmann 2007, Kessler 2005, Smith 2005, Courter 2001a oraz Courter 2001b	67
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Recht 2009 – 310 (I etap), Di Paola 2007 oraz Kessler 2005 wg zaleceń Cochrane	76
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	81
Tabela 8. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞}), na podstawie oceny centralnego laboratorium, w badaniu Recht 2009 – 310	85
Tabela 9. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞}) w badaniu Di Paola 2007	85
Tabela 10. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t), na podstawie oceny centralnego laboratorium, w badaniu Recht 2009 – 310	86
Tabela 11. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t) w badaniu Di Paola 2007	86
Tabela 12. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu Di Paola 2007	87

Tabela 13. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞}) w badaniu Kessler 2005.....	88
Tabela 14. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do 48h, AUC_{48h}) w badaniu Kessler 2005	89
Tabela 15. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu Kessler 2005	90
Tabela 16. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC_{∞}), w badaniu Martinowitz 2011.....	91
Tabela 17. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t), w badaniu Martinowitz 2011	91
Tabela 18. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) w badaniu Martinowitz 2011	92
Tabela 19. Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR).....	94
Tabela 20. Średnia liczba epizodów krwawień	94
Tabela 21. Częstość występowania epizodów krwawień	95
Tabela 22. Ryzyko występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	97
Tabela 23. Ryzyko występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	98
Tabela 24. Częstość występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	101
Tabela 25. Częstość występowania inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	102
Tabela 26. Szczytowe miano inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto AF [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	104
Tabela 27. Szczytowe miano inhibitora FVIII – porównanie BDDrFVIII (ReFacto [®]) względem rFVIII (Advate [®]).....	104

Tabela 28. Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR).....	107
Tabela 29. Epizody krwawień.....	107
Tabela 30. Absencja w pracy związana z wystąpieniem epizodu krwawienia u chorego	107
Tabela 31. Częstość występowania zgonów	109
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych.....	109
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA	110
Tabela 34. Częstość występowania inhibitora FVIII.....	112
Tabela 35. Wskaźniki epizodów krwawień.....	115
Tabela 36. Częstość występowania epizodów krwawień.....	117
Tabela 37. Efekt terapeutyczny mniejszy niż spodziewany (LETE).....	120
Tabela 38. Ogólna ocena skuteczności terapii przeprowadzona przez badacza.....	121
Tabela 39. Absencja w szkole/pracy.....	121
Tabela 40. Częstość występowania zgonów	123
Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych.....	123
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji MedDRA	126
Tabela 43. Ogólna ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona przez badacza.....	130
Tabela 44. Częstość występowania inhibitora FVIII.....	131
Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ReFacto [®] lub ReFacto AF [®]	139
Tabela 46. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych moroktokogiem alfa.....	143
Tabela 47. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania moroktokogu alfa u chorych na hemofilię A	161

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	165
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap (badania pierwotne dla komparatorów)	166
Tabela 50. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	167
Tabela 51. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących leczenia profilaktycznego moroktokogiem alfa u dzieci do 18. r.ż. chorych na hemofilię A.....	168
Tabela 52. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR	171
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	210
Tabela 54. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II.....	210
Tabela 55. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap III.....	212
Tabela 56. Kryteria Cook.....	220
Tabela 57. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	220
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	220
Tabela 59. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	221
Tabela 60. Skala AMSTAR.....	222
Tabela 61. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	223
Tabela 62. Główne kryteria oceny jakości badań analizujących biorównoważność leków wg wytycznych EMA	224
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	225
Tabela 64. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	227

Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych do oceny biorównoważności.....	228
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie z grupą kontrolną.....	228
Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie z grupą kontrolną	228
Tabela 68. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne..	228
Tabela 69. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne	229
Tabela 70. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	230

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	27
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	37
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	43

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”* – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-26/2015
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Rixubis[®] (nonacog gamma) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr OT.4351.5.2017, 14 kwietnia 2017 r.
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunate[®]*, http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Immunate_Baxter_250.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoEight[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Annals of Internal Medicine* 1997, 126(5):376-80
9. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence*, London 20 January 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
10. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor*

-
- VIII products*, 21 May 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
11. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs – general considerations*, March 2014, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf> (data dostępu: 29.05.2017 r.)
 12. Franchini M., Mannucci P. M., *Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach?*, *Blood Transfusion* 2012, 10: 123-124
 13. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *British Medical Journal* 2004, 328:1490
 14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook.cochrane.org/> (data dostępu: 29.05.2017 r.)
 15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
 16. Kelley B., Jankowski M., Booth J., *An improved manufacturing process for Xyntha/ReFacto AF*, *Haemophilia* 2009, 16 (5): 715-725
 17. Klamroth R., Pollmann H., Hermans C. i in., *The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study*, *Haemophilia* 2011, 17 (3): 412-421
 18. Klasyfikacja ICD-10, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 29.05.2017 r.)
 19. Kowalczyk M., Leconte D., Olszyńska A., *ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A. Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2017, 1-99
 20. Minister Zdrowia, *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*, Warszawa 2014, <http://www.nck.gov.pl/programy-zdrowotne-2/> (data dostępu 29.05.2017 r.)
-

-
21. Oldenburg J., *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*, Blood 2015, 125 (13): 2038-2044
 22. Pfizer Inc: Exploring Our History 2000-Present, <http://www.pfizer.com/about/history/2000-Present> (data dostępu 29.05.2017 r.)
 23. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię*, 1 (4), Jesień 2011
 24. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/case_series (data dostępu 29.05.2017 r.)
 25. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 26. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020
 27. Solovieva S., *Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders*, Haemophilia 2001, 7: 53-63
 28. United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organisation, *Bleeding Disorders Statistics for April 2011 to March 2012. A report from the National Haemophilia Database*, <http://www.ukhcdo.org/docs/AnnualReports/2012/1UK%20National%20Haemophilia%20Database%20Bleeding%20Disorder%20Statistics%202011-2012%20for%20website.pdf> (data dostępu 29.05.2017 r.)
 29. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.
 30. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 29.05.2017 r.)
-

31. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)*, Acta Haematologica Polonica 2016, 47: 86-114
32. Wyniki raportu Jednostki Koordynującej za 2013 rok, <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf> (data dostępu: 29.05.2017 r.)

Badania włączone do analizy:

33. Athale A.H., Marucci M., Iorio A., *Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 4 (CD010561)
34. Collins P. W., Palmer B. P., Chalmers E. A. i in., *Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011*, Blood 2014;124 (23): 3389-3397
35. Courter S. G., Bedrosian C. C., *Clinical Evaluation of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII in Previously Untreated Patients*, Seminars in Hematology 2001, 38 (2): 52-59
36. Courter S. G., Bedrosian C. L., *Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients*, Seminars in Hematology April 2001, 38 (2 Suppl. 4): 44-51
37. European Medicines Agency, *Assessment report for ReFacto AF*, London 2009, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000232/WC500049011.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
38. Di Paola J., Smith M. P., Klamroth R. i in., *ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A*, Haemophilia 2007, 13: 124-130
39. Franchini M., Coppola A., Rocino A. i in., *Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update*, Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2013, 39 (7): 752-766
40. Gouw S. C., van der Born J. G., Ljung R. i in., *Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A*, New England Journal of Medicine 2013, 368: 231-239

-
41. Gruppo R. A., Brown D., Wilkes M. M. i in., *Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis – a meta-analysis*, Haemophilia 2003, 9: 251-260
 42. Iorio A., Marchesini E., Marcucci M. i in., *Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 9 (CD003429)
 43. Kessler C. M., Gill J. C., White II G. C. i in., *B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study*, Haemophilia 2005, 11: 84-91
 44. Martinowitz U., Bjerre J., Brand B. i in., *Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A*, Haemophilia November 2011, 17 (6): 854-859
 45. Nemes L., Lissitchkov T., Dobaczewski G. i in., *Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of IMMUNATE Solvent/Detergent (IMMUNATE S/D) in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: Results of a Prospective, Multicenter, Open-Label Phase III Study*, Acta Haematologica 2008, 119: 89-97
 46. Petrini P., Rylander C., *Clinical safety surveillance study of the safety and efficacy of long-term home treatment with ReFacto utilizing a computer-aided diary: a Nordic multicentre study*, Haemophilia 2009, 15: 175-183
 47. Pollmann H., Externest D., Ganser A. i in., *Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: Interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria*, Haemophilia March 2007, 13 (2): 131-143
 48. Rea C., Dunkerley A., Sørensen B. i in., *Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII*, Haemophilia 2009, 15: 1237-1242
 49. Recht M., Nemes L., Matysiak M. i in., *Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII*, Haemophilia 2009, 15: 869-880
-

50. Smith M. P., Giangrande P., Pollman H. i in., *A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A*, Haemophilia September 2005, 11 (5): 444-451

Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

51. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 29.05.2017 r.)
52. Food And Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Xyntha[®] (antihemophilic factor [recombinant]) lyophilized powder for solution, for intravenous infusion*, 2008, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm055498.pdf> (data dostępu: 29.05.2017 r.)
53. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with recombinant factor VIII products* 13 May 2016, EMA/PRAC/332348/2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/05/WC500206411.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
54. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 6-9 January 2015*, EMA/PRAC/734433/ 2014 Corr.3, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/01/WC500181043.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
55. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 March 2015*, EMA/PRAC/176901/ 2015 Corr.3, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/03/WC500183738.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)
56. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015*, EMA/PRAC/274321/ 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/06/WC500187421.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)

57. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 11-14 January 2016*, EMA/PRAC/1275/ 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/01/WC500200292.pdf (data dostępu: 29.05.2017 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

Etap I

58. Franchini M., Lippi G., *Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review*, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* November 2011, 32 (4): 439-447
59. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M., *Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* January 2012, 81 (1): 82-93
60. Gringeri A., Muça-Perja M., Mangiafico L., von Mackensen S., *Pharmacotherapy of haemophilia A*, *Expert Opinion on Biological Therapy* August 2011, 11 (8): 1039-1053
61. Johnston A., *The relevance of factor VIII (FVIII) pharmacokinetics to TDM and hemophilia A treatment: Is B domain-deleted FVIII equivalent to full-length FVIII?*, *Therapeutic Drug Monitoring* February 2012, 34 (1): 110-117
62. Mathew P., Dinter H., Church N. i in., *Inhibitors in haemophilia A: a perspective on clotting factor products as a potential contributing factor*, *Haemophilia*. 2016, 22: 334-341
63. Musso R., *Efficacy and safety of recombinant factor VIII products in patients with hemophilia A*, *Drugs of Today* October 2008, 44 (10): 735-750
64. Peerlinck K., Hermans C., *Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy*, *Haemophilia*. November 2006, 12 (6): 579-590
65. Rossi M., Jayaram R., Sayeed R., *Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes?*, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* September 2011, 13 (3): 320-331
66. Scharrer I., *Safety of recombinant factor VIII therapy: Focus on inhibitor development*, *Journal of Coagulation Disorders* October 2011, 3 (1): 34-40

Etap II

67. Abrantes J.A., Nielsen E.I., Bradley J.K i in., *Elucidation of Factor VIII Activity Pharmacokinetics: a Pooled Population Analysis in Hemophilia A Patients Treated with Moroctocog Alfa*, Clin Pharmacol Ther. 2017
68. Auerswald G., Bade A., Haubold K. i in., *No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: A prospective study*, Haemophilia May 2013, 19 (3): 438-444
69. Aznar J. A., García-Dasí M., Pérez-Alenda S. i in., *Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre*, Vox Sanguinis January 2014, 106 (1):68-74
70. Aznar J. A., Lucía F., Abad-Franch L. i in., *Haemophilia in Spain*, Haemophilia May 2009, 15 (3): 665-675
71. Epstein J., Xiong Y., Woo P. i in., *Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients*, Haemophilia March 2012, 18 (2): 187-192
72. Fijnvandraat K., Berntorp E., ten Cate J. W. i in., *Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients*, Thrombosis and Haemostasis February 1997, 77 (2): 298-302
73. Gouw S. C., van den Berg H. M., Le Cessie S. Van Der Bom J. G., *Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: A multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A*, Journal of Thrombosis and Haemostasis July 2007, 5(7): 1383-1390
74. Gouw S. C., van der Bom J. G., Auerswald G. i in., *Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: The CANAL cohort study*, Blood June 2007, 109 (11): 4693-4697
75. Gringeri A., Tagliaferri A., Tagariello G I in., *Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII*, British Journal of Haematology 2004, 126: 398-404
76. Hay C. R. M., Palmer B. P., Chalmers E.A. i in., *The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: A prospective cohort comparison*, Haemophilia March 2015, 21 (2): 219-226
77. Henrard S., Speybroeck N., Hermans C., *Body weight and fat mass index as strong predictors of factor VIII in vivo recovery in adults with hemophilia A*, Journal of Thrombosis and Haemostasis September 2011, 9 (9): 1784-1790

-
78. Klintman J., Hillarp A., Berntorp E., Astermark J., *Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy*, British Journal of Haematology November 2013, 163 (3): 385-392
79. Klintman J., Hillarp A., Donfield S. i in., *Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A*, Haemophilia. January 2013, 19 (1): 106-112
80. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Zyschka A. i in., *Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: A prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products*, Seminars in Thrombosis and Hemostasis June 2002, 28 (3): 285-290
81. Lambert T., Guerois C., Gay V. i in., *Factor VIII recovery after a single infusion of recalibrated ReFacto in 14 severe haemophilia A patients*, Haemophilia July 2007, 13 (4): 357-360
82. Maclean P. S., Richards M., Williams M. i in., *Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A*, Haemophilia March 2011, 17 (2): 282-287
83. Morfini M., Marchesini E., Paladino E. i in., *Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: A comparative study*, Haemophilia March 2015, 21 (2): 204-209
84. Parra Lopez R., Nemes L., Jimenez-Yuste V. i in., *Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings*, Thrombosis and Haemostasis October 2015, 114 (4): 676-684
85. Rocino A., Santagostino E., Mancuso M. E., Mannucci P. M., *Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors*, Haematologica April 2006, 91 (4): 558-561
86. Shafer F., Charnigo R. J., Plotka A. i in., *Assessment of relative bioavailability of two presentations of moroctocog alfa (AF-CC) in subjects with moderately severe or severe hemophilia A*, Clinical Pharmacology in Drug Development May 2015, 4 (3): 237-241
87. Stieltjes N., Altisent C., Auerswald G. i in., *Continuous infusion of B-domain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery: Clinical experience*, Haemophilia September 2004, 10 (5): 452-458
88. Ter Avest P. C., Fischer K., Mancuso M. E. i in., *Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: A tool for clinical practice*, Journal of Thrombosis and Haemostasis December 2008, 6 (12): 2048-2054
-

-
89. Vepsalainen K., Lassila R., Arola M. i in., *Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland*, *Haemophilia* 2016, 22 (5): 721-729
90. Windyga J., Rusen L., Gruppo R. i in., *BDDrFVIII (Moroctocog alfa [AF-CC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: results of a pivotal study*, *Haemophilia* September 2010, 16 (5): 731-739

Etap III

91. Astermark J., Morado M., Rocino A., i in., *Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors*, *Haemophilia*. 2006 Jul;12 (4): 363-71
92. Auerswald G., Kurnik K., Aledort L.M., i in., *The EPIC study: a lesson to learn*, *Haemophilia*. 2015 Sep;21 (5): 622-8
93. Auerswald G., Thompson A. A., Recht M. i in., *Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A*, *Thrombosis and Haemostasis* June 2012, 107 (6): 1072-1082
94. Aznar J.A., Lorenzo J.I., Molina R., i in., *Zero incidence of inhibitor development in previously treated haemophilia A, HIV-negative patients upon exposure to a plasma-derived high-purity and double viral inactivated factor VIII concentrate*, *Haemophilia*. 1998 Jan;4. :21-4
95. Aznar J.A., Moret A., Ibáñez F., i in., *Inhibitor development after switching of FVIII concentrate in multitransfused patients with severe haemophilia A*, *Haemophilia*. 2014 Sep;20 (5): 624-9
96. Bacon C. L., Singleton E., Brady B. i in., *Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE[®])*, *Haemophilia* May 2011, 17 (3): 407-411
97. Batlle J., Lopez M.F., Brackmann H.H., i in., *Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors*, *Haemophilia*. 1999 Nov;5 (6): 431-5
98. Batorova A., Jankovicova D., Morongova A., i in., *Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia*, *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jul;42 (5): 550-62
99. Blanchette P., Rivard G., Israels S., i in., *A survey of factor prophylaxis in the Canadian haemophilia A population*, *Haemophilia*. 2004 Nov;10 (6): 679-83
-

-
100. Blanchette V. S., Shapiro A. D., Liesner R. J. i in., *Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients*, *Thrombosis and Haemostasis* August 2008, 6 (8): 1319-1326
101. Blatny J., Komrska V., Blazek B. i in., *Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003*, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* September 2015, 26 (6): 673-678
102. Borhany M., Kumari M., Shamsi T. i in., *Frequency of factor VIII (FVIII) inhibitor in haemophilia A*, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* May 2012, 22 (5): 289-293
103. Buchanan G.R., *Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia*, *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 Jul-Aug;21 (4): 254-6
104. Butenas S., Krudysz-Amblo J., Rivard G. E., G Mann K., *Product-dependent anti-factor VIII antibodies*, *Haemophilia.* July 2013, 19 (4): 619-625
105. Callaghan M.U., Rajpurkar M., Chitlur M., i in., *Immune tolerance induction in 31 children with haemophilia A: Is ITI less successful in African Americans?*, *Haemophilia.* 2011, 17 (3): 483-489
106. Calvez T., Laurian Y., Goudemand J., *Associations between type of product and inhibitors in previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia: switches and particular products can disturb analysis*, *Blood.* 2007 Aug 1;110 (3): 1073-4; author reply 1074-5
107. Calvez T., Biou M., Costagliola D. i in., *The French haemophilia cohort: Rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system*, *Haemophilia* January 2001, 7 (1): 82-88
108. Calvez T., Chambost H., Claeysens-Donadel S. i in., *Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A*, *Blood* November 2014, 124 (23): 3398-3408
109. Caram C., de Souza R. G., de Sousa J. C. i in., *The long-term course of factor VIII inhibitors in patients with congenital haemophilia A without immune tolerance induction*, *Thrombosis and Haemostasis* January 2011, 105 (1): 59-65
110. Chalmers E. A., Brown S. A., Keeling D. i in., *Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A*, *Haemophilia.* March 2007, 13 (2): 149-155
-

-
111. Collins P. W., Blanchette V. S., Fischer K. i in., *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A*, Journal of Thrombosis and Haemostasis March 2009, 7 (3): 413-420
112. Damiano M.L., Hutter J.J., *Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience*, The Tri-Regional Nursing Group, Haemophilia. 2000 Sep;6 (5): 526-32
113. Den Uijl I., Mauser-Bunschoten E. P., Roosendaal G. i in., *Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment*, Haemophilia November 2009, 15 (6): 1215-1218
114. Diamondstone L.S., Aledort L.M., Goedert J.J.; *Multicentre Hemophilia Cohort Study, Factors predictive of death among HIV-uninfected persons with haemophilia and other congenital coagulation disorders*, Haemophilia September 2002, 8 (5): 660-667
115. DiMichele D.M., Kroner B.L., *The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors*, Thromb Haemost. 2002 Jan;87: 52-7
116. Epstein J., Xiong Y., Woo P. i in., *Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients*, Haemophilia March 2012, 18 (2): 187-192
117. Eshghi P., Abolghasemi H., Malek F. i in., *A prospective crossover triple-blind controlled trial on the safety and efficacy of Iranian recombinant FVIII (Safacto) versus plasma derived FVIII; a pilot study*, Iranian Journal of Blood and Cancer July 2015, 7 (4): 171-174
118. Ettingshausen C.E., Kreuz W., *Recombinant vs, plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development*, Haemophilia. 2006 Dec;12 Suppl 6: 102-6
119. Fischer K., Collins P., Björkman S., i in., *Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials*, Haemophilia. 2011 May;17 (3): 433-8
120. Fischer K., Iorio A., Lassila R., i in., *Inhibitor development in non-severe haemophilia Across Europe*, Thromb Haemost. 2015 Oct;114 (4): 670-5
121. Fischer K., Lassila R., Peyvandi F. i in., *Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project*, Thromb Haemost 2015, 113 (5): 968-975
122. Gaboulaud V., Parquet A., Tahiri C. i in., *Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort*, British Journal of Haematology February 2002, 116 (2): 383-389
-

-
123. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V. i in., *FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups.* "Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A, *Blood* January 2006, 107 (1): 46-51
124. Gouw S. C., van den Berg H. M., Fischer K. i in., *Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study*, *Blood* May 2013, 121 (20): 4046-4055
125. Gouw S. C., van der Bom J. G., van den Berg H. M. i in., *Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients*, *Haemophilia* March 2011, 17 (2): 275-281
126. Gouw S.C., van der Bom J.G., Marijke van den Berg H., *Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study*, *Blood*. 2007 Jun 1;109 (11): 4648-54
127. Greninger D.A., Saint-Remy J.M., Jacquemin M., i in., *The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: Association of clinical outcome with inhibitor epitope profile*, *Haemophilia*. 2008, 14 (2): 295-302
128. Gringeri A., *Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products*, *Blood Transfus.* 2011 Oct;9 (4): 366-70
129. Gringeri A., Lundin B., von Mackensen S., i in., *A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)*, *J Thromb Haemost.* 2011, 9 (4): 700-10
130. Gringeri A., Monzini M., Tagariello G. i in., *Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate*, *Haemophilia* March 2006, 12 (2): 128-132
131. Gringeri A., Musso R., Mazzucconi M. G. i in., *Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response*, *Haemophilia* July 2007, 13 (4): 373-379
132. Guérois C., Laurian Y., Rothschild C. i in., *Incidence of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A patients treated only with one brand of highly purified plasma-derived concentrate*, *Thrombosis and Haemostasis* February 1995, 73 (2): 215-218
133. Gupta S., Siddiqi A.E., Soucie J.M., i in., *The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia*, *Br J Haematol.* 2013 May;161 (3): 424-33
-

-
134. Halimeh S., Bidlingmaier C., Heller C. i in., *Risk factors for high-titer inhibitor development in children with hemophilia A: results of a cohort study*, BioMed Research International 2013, 2013: 901975
135. Hay C. R., Palmer B., Chalmers E. i in., *Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom*, Blood June 2011, 117 (23): 6367-6370
136. Hay C.R., DiMichele D.M., *The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison*, Blood. 2012 Feb 9;119 (6): 1335-44
137. Hay C.R., Palmer B.P., Chalmers E.A., i in., *The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison*, Haemophilia. 2015 Mar;21 (2): 219-26
138. Haya S., López M. F., Aznar J. A., Batlle J., *Spanish Immune Tolerance Group, Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry*, Haemophilia March 2001, 7 (2): 154-159
139. Hillman-Wiseman C., Vitale C., Lusher J., *Factor VIII inhibitor assay using plasma F VIII versus recombinant F VIII--a comparative study*, Thromb Res. 1994 Oct 15;76 (2): 221-4.
140. Ingerslev J., Lethagen S., Hvitfeldt Poulsen L. i in., *Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients*, Haemophilia January 2014, 20 (1): 58-64
141. Ishaku N.G., Key N.S., Miller C.H., i in., *Cluster of inhibitors among adult inpatients with haemophilia in a single institution*, Haemophilia. 2015 Jul;21 (4): e325-8
142. Kelly K. M., Butler R. B., Farace L. i in., *Superior in vivo response of recombinant factor VIII concentrate in children with hemophilia A*, Journal of Pediatrics April 1997, 130 (4): 537-540
143. Klamroth R., Pollmann H., Hermans C., i in., *The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: RESULTS from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study* Haemophilia. 2011 May; 17(3): 412-21
144. Knobe K.E., Sjörin E., Tengborn L.I., i in., *Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey*, Acta Paediatr. 2002; 91 (8): 910-4
145. Klintman J., Hillarp A., Berntorp E., Astermark J., *Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy*, British Journal of Haematology November 2013, 163 (3): 385-392
146. Kocher S., Asmelash G., Makki V. i in., *Inhibitor development after changing FVIII/IX products in patients with haemophilia*, Hamostaseologie 2012; 32 (Suppl. 1): 39-42
-

-
147. Kraiem I., Hadhri S., El Omri H. i in., *Frequency of specific coagulation inhibitors and antiphospholipid antibodies in Tunisian haemophiliacs*, *Annales de Biologie Clinique* November-December 2012, 70 (6): 659-665
148. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Zyschka A. i in., *Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: A prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products*, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* June 2002, 28 (3): 285-290
149. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Zozulya N. i in., *First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study*, *Haemophilia* January 2016, 22 (1): 87-95
150. Kruse-Jarres R., Gilsenan A., Spears J., i in., *Prospective, observational study of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor in immune tolerance induction: the PRISM registry*, *Haemophilia*. 2015 Mar;21 (2): e122-4
151. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W. i in., *New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development*, *Haemophilia* March 2010, 16 (2): 256-262
152. Kurth M., Puetz J., Kouides P. i in., *The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* November 2011, 9 (11): 2229-2234
153. Kurth M.A., Dimichele D., Sexauer C., i in., *Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors*, *Haemophilia*. 2008 Jan;14.: 50-5
154. Leissinger C., Cooper D. L., Solem C. T.; HTRS Investigators, *Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A*, *Haemophilia* November 2011, 17 (6): 884-889
155. Lentz S.R., Cerqueira M., Janic D., i in., *Interim RESULTS from a large multinational extension trial (guardian[™]) 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A*, *Haemophilia*. 2016 Jun 13. 22 (5): e445-9
156. Li Ch., Zhang X., Zhao Y. i in., *Long-term efficacy and safety of prophylaxis with rFVIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study*, *Current Medical Research and Opinion*. 2017, 25:1-8
-

-
157. Li Ch., Zhang X., Zhao Y. i in., *Status and trend analysis of prophylactic usage of recombinant Factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: ReCare – A Retrospective, Phase IV, Non-Interventional Study*, Current Medical Research and Opinion. 2017, 22: 1-17
158. Lin P. C., Liao Y. M., Tsai S. P., Chang T. T., *Immune tolerance induction therapy for patients with hemophilia A and FVIII inhibitors particularly using low-dose regimens*, Pediatric Blood & Cancer December 2011, 57 (6): 1029-1033
159. Lindvall K., von Mackensen S., Elmståhl S., i in., *Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors*, Pediatr Blood Cancer. 2014 Apr;61 (4): 706-11
160. Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F., i in., *Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A - Safety, efficacy, and development of inhibitors*, New England Journal of Medicine 1993, 328 (7): 453-459
161. Mahlangu J., Powell J. S., Ragni M. V. i in., *Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A*, Blood January 2014, 123 (3): 317-325
162. Mäkiperna A., von Bonsdorff L., *Fifteen years of population based experience in Finland with a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate*, Haemophilia. 2008 May;14 (3): 612-4
163. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., i in., *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*, N Engl J Med. 2007 Aug 9;357 (6): 535-44
164. Mancuso M. E., Mannucci P. M., Rocino A. i in., *Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A*, Journal of Thrombosis and Haemostasis May 2012, 10 (5): 781-790
165. Mannucci P. M., Gringeri A., Peyvandi F., Santagostino E., *Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers)*, Haemophilia December 2007;13 (Suppl. 5): 65-68
166. Mannucci P.M., *Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better*, Blood Transfus. 2010 Oct;8 (4): 288-91
167. Marcucci M., Mancuso M.E., Santagostino E., i in., *Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A, A patient-level meta-analysis*, Thrombosis and haemostasis. 2015, 113 (5): 958-967
-

-
168. Mingot-Castellano ME., González-Díaz L, Tamayo-Bermejo R, i in., *Adult severe haemophilia A patients under long-term prophylaxis with factor VIII in routine clinical practice*, Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jul;26 (5): 509-14
169. Modaresi A.R., Torghabeh H.M., Pourfathollah A.A., i in., *Pattern of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A in the north east of Iran*, Hematology. 2006 Jun;11 (3): 215-7
170. Montalvao S. A. L., Tucunduva A. C., Siqueira L. H. i in., *A longitudinal evaluation of anti-FVIII antibodies demonstrated IgG4 subclass is mainly correlated with high-titre inhibitor in haemophilia A patients*, Haemophilia September 2015, 21 (5): 686-692
171. Morado M., Villar A., Jiménez Yuste V., i in., *Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre*, Haemophilia. 2005 Mar;11 (2): 79-83
172. Nakar C., Manco-Johnson M. J., Lail A. i in., *Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: Experience of two US centres*, Haemophilia May 2015, 21 (3): 365-373
173. Nemes L., Lissitchkov T., Klukowska A. i in., *Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A*, Haemophilia January 2007, 13 (1): 9-11
174. Nemes L., Pollmann H., Becker T., *Interim data on long-term efficacy, safety and tolerability of a plasma-derived factor VIII concentrate in 109 patients with severe haemophilia A*, Haemophilia July 2012, 18(4): 496-502
175. Oldenburg J., Goudemand J., Valentino L. i in., *Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice*, Haemophilia November 2010, 16 (6): 866-877
176. Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Peiró-Jordán R. i in., *Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate*, Haemophilia January 2013, 20 (1): 83-91
177. Oldenburg J., Zimmermann R., Huth-Kühne A., i in., *Recruitment update of AHEAD*, Hamostaseologie. 2013;33 Suppl 1:S56-60
178. Owaidah T., Al Momen A., Alzahrani H. i in., *The prevalence of factor VIII and IX inhibitors among Saudi patients with hemophilia. Results from the Saudi national hemophilia screening program*, Medicine. 2017, 96 (2): 1-7
179. Panicker J., Warriar I., Thomas R., Lusher JM., *The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia*, Haemophilia. 2003 May;9 (3): 272-8
-

-
180. Peyvandi F., Mannucci P., Garagiola I. i in., *A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A*, N Engl J Med 2016, 374: 2054-2064
181. Pollmann H., Klamroth R., Vidovic N. i in., *Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: a subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study*, Annals of Hematology May 2013, 92 (5): 689-698
182. Pollmann H., Richter H., Siegmund B., *Comparative effectiveness of plasma-derived and recombinant FVIII concentrates in the on-demand and prophylactic treatment of patients with haemophilia A*, Haemophilia. 2004 Sep;10 (5): 676-8
183. Romanov V., Marcucci M., Cheng J., i in., *Evaluation of safety and effectiveness of factor VIII treatment in haemophilia A patients with low titre inhibitors or a personal history of inhibitor, Patient Data Meta-analysis of rAFH-PFM Post-Authorization Safety Studies*, Thromb Haemost. 2015 Jul;114: 56-64
184. Rocino A., Santagostino E., Mancuso M. E., Mannucci P. M., *Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors*, Haematologica April 2006, 91 (4): 558-561
185. Rothschild C., Laurian Y., Satre E. P. i in., *French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance*, Thrombosis and Haemostasis November 1998, 80 (5):779-783
186. Santagostino E., Lentz S.R., Busk A.K., i in., *Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa*, Haemophilia. 2014 Jul;20 (4): 527-34
187. Santagostino E., Mancuso M.E., Rocino A., i in., *Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study*, Br J Haematol. 2005 Aug;130 (3): 422-7
188. Santagostino E., Mannucci P.M., Gringeri A., i in., *Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization*, Transfusion. 1997 May;37 (5): 517-22
189. Schramm W., Gringeri A., Ljung R. i in., *Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study*, Haemophilia September 2012, 18 (5): 729-737
190. Serban M., Mihailov D., Pop L., i in., *Development of inhibitors in haemophilia, Ongoing epidemiological study*, Hamostaseologie. 2011 Nov;31 Suppl 1: S20-3
191. Shapiro A. D., Ragni M. V., Kulkarni R. i in., *Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand*
-

-
- factor levels*, Journal of Thrombosis and Haemostasis November 2014, 12 (11): 1788-1800
192. Shapiro A., Gruppo R., Pabinger I., i in., *Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A*, Expert Opinion on Biological Therapy. 2009, 9 (3): 273-283
193. Shapiro A.D., Schoenig-Diesing C., Silvati-Fidell L., i in., *Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) in haemophilia A*, Haemophilia. 2015 Nov;21 (6): 791-8
194. Shirahata A., Fukutake K., Higasa S. i in., *An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan*, Haemophilia September 2011, 17 (5): 771-776
195. Singleton E., Smith J., Kavanagh M. i in., *Low risk of inhibitor formation in haemophilia patients after a change in treatment from Chinese hamster ovary cell-produced to baby hamster kidney cell-produced recombinant factor VIII*, Thrombosis and Haemostasis December 2007, 98 (6): 1188-1192
196. Soucie J. M., Siwak E. B., Hooper W. C. i in., *Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation*, Transfusion August 2004, 44 (8): 1179-1185
197. Spira J., Plyushch O. P., Andreeva T. A., Andreev Y., *Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes*, Blood December 2006, 108 (12): 3668-3673
198. Strauss T., Lubetsky A., Ravid B. i in., *Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study*, Haemophilia July 2011, 17 (4): 625-629
199. Tarantino M. D., Collins P. W., Hay C. R. i in., *Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A*, Haemophilia September 2004, 10 (5): 428-437
200. Ter Avest P. C., Fischer K., Gouw S. C. i in., *Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units*, Haemophilia May 2010, 16 (102): 71-79
201. Unuvar A., Kavakli K., Baytan B. i in., *Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors*, Haemophilia March 2008, 14 (2): 315-322
-

-
202. Unuvar A., Warriar I., Lusher J.M., *Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors*, Haemophilia. 2000 May; 6 (3): 150-7
203. Valentino L. A., Mamonov V., Hellmann A. i in., *A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management*, Journal of Thrombosis and Haemostasis March 2012, 10 (3): 359-367
204. Valentino L.A., Pipe S.W., Collins P.W., i in., *Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis*, Haemophilia. 2016 Jul; 22 (4): 514-20
205. van den Berg H.M., Hashemi S.M., Fischer K., i in., *Increased inhibitor incidence in severe haemophilia A since 1990 attributable to more low titre inhibitors*, Thromb Haemost. 2016 Apr;115 (4): 729-37
206. van Dijk K., Fischer K., van der Bom J.G., i in., *Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands*, Br J Haematol. 2005 Jul; 130: 107-12
207. Vepsäläinen K., Lassila R., Arola M., i in., *Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland*, Haemophilia. 2016 Jun 24. doi: 10.1111/hae.12974
208. Vézina C., Carcao M., Infante-Rivard C. i in., *Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010*, Haemophilia November 2014, 20(6): 771-776
209. Viuff D., Barrowcliffe T., Saugstrup T. i in., *International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance*, Haemophilia July 2011, 17 (4): 695 – 702
210. Walsh C.E., Valentino L.A., *Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: RESULTS of a US survey of attitudes and practices*, Haemophilia. 2009 Sep; 15 (5): 1014-21
211. Wang X.F., Zhao Y.Q., Yang R.C., i in., *The prevalence of factor VIII inhibitors and genetic aspects of inhibitor development in Chinese patients with haemophilia A*, Haemophilia. 2010 Jul 1;16 (4): 632-9
212. Wyrwich K. W., Krishnan S., Auguste P. i in., *Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies*, Haemophilia 2016, 22 (6): 866-872
-

-
213. Xuan M., Xue F., Fu R. i in., Retrospective analysis of 1,226 Chinese patients with haemophilia in a single medical centre, *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis* July 2014, 38 (1): 92-97
214. Yao W., Xiao J., Cheng X. i in., *The Efficacy of Recombinant FVIII Low-Dose Prophylaxis in Chinese Pediatric Patients With Severe Hemophilia A: A Retrospective Analysis From the ReCARE Study*, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016, 1-8
215. Yoshioka A., Ishii E., Ueno T., i in., *The International Immune Tolerance Induction Study and its follow-up study on Japanese hemophilia A patients with inhibitors*, *Int J Hematol*. 2015 Apr;101 (4): 362-8
216. Zanon E., Zerbinati P., Girolami B., i in., *Frequent but low titre factor VIII inhibitors in haemophilia A patients treated with high purity concentrates*, *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Apr;10 (3): 117-20
217. Zhang L., Zhao Y., Sun J. i in., *Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A*, *Haemophilia* March 2011, 17 (2): 191-195
-