



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Opracowanie wytycznych i rekomendacji; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Wybór i opis komparatora; ⊗ Opis kierunków analiz; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny	17
3.1. Definicja	17
3.2. Etiologia i patogenezę	18
3.3. Rozpoznawanie.....	19
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.4.1. Przebieg naturalny, objawy i powikłania	21
3.4.2. Rokowanie i czynniki rokownicze	23
3.4.3. Monitorowanie postępu choroby.....	24
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	32
3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT	43
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	50
3.7. Wybór populacji docelowej.....	53
4. Interwencja – moroktokog alfa	54
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania morokokogu alfa.....	57

4.1.1. Rekomendacje i opinie AOTMiT	57
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	57
5. Komparatory	58
5.1.1. Produkt leczniczy Advate [®]	62
5.1.2. Produkt leczniczy NovoEight [®]	64
5.1.3. Produkt leczniczy Immunate [®]	66
6. Efekty zdrowotne	69
7. Rodzaj i jakość dowodów	71
8. Kierunki analiz	73
8.1. Analiza kliniczna.....	73
8.2. Analiza ekonomiczna	75
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	76
9. Załączniki	78
9.1. Opis Programu lekowego	78
9.2. Projekt wnioskowanego Programu lekowego	81
9.3. Skale wykorzystywane do monitorowania stanu zdrowia oraz jakości życia chorego.....	85
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	87
10. Spis tabel	88
11. Spis rysunków	90
12. Bibliografia.....	91

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABR	ang. <i>annual bleeding rate/annualised bleeding rate</i> – roczny wskaźnik epizodów krwawień
ADRReports	ang. <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHCDO	ang. <i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i> – australijska organizacja medyczna zajmująca się problemem hemofilii
AICE	wł. <i>L'Associazione Italiana Centri Emofilia</i> – Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APCC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
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
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> – Brytyjski Komitet ds. Standaryzacji w Hematologii
BDDrFVIII	ang. <i>B-domain deleted recombinant factor VIII</i> – pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
BU	ang. <i>Bethesda unit</i> – jednostka Bethesda
CD4	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CHO-KLAT	ang. <i>The Canadian Hemophilia Outcomes–Kids Life Assessment Tool</i> – kanadyjski kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia w populacji pediatrycznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądowi Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CS	ang. <i>chromogenic substrate</i> – chromogenny substrat
DDAVP	ang. <i>1-desamino-8-D-arginine vasopressin</i> – desmopresyna
EHL	ang. <i>extended half-life</i> – przedłużony czas biologicznego półtrwania
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFP	ang. <i>fresh frozen plasma</i> – świeżo mrożone osocze
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII
Haem-A-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych na hemofilię

Skrót	Rozwinięcie
Haemo-QoL	ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i> – kwestionariusz oceny jakości życia przeznaczony dla dzieci i młodzieży
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
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
HJHS	ang. <i>Haemophilia Joint Health Score</i> – punktowa skala oceny stawów u chorych na hemofilię
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
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
Ig	ang. <i>immunoglobulin</i> – immunoglobulina
IPSG	ang. <i>International Prophylaxis Study Group</i> – międzynarodowa grupa badawcza ds. profilaktyki
ITI	ang. <i>immune tolerance induction</i> – indukcja immunotolerancji
kDa	kilodalton – jednostka masy atomowej
MASAC	ang. <i>Medical and Scientific Advisory Council</i> – Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – badanie obrazowe rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	ang. <i>Nordic Hemophilia Council</i> – rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich
OD	ang. <i>on-demand</i> – leczenie na żądanie
pdFVIII	ang. <i>plasma-derived FVIII</i> – osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII
PFA-100	ang. <i>Platelet Function Analyzer (Dade Behring)</i> – analizator funkcji płytek krwi
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSCH	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTP	ang. <i>previously treated patients</i> – uprzednio leczeni chorzy
PUP	ang. <i>previously untreated patients</i> – uprzednio nieleczeni chorzy
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
rFVIII	ang. <i>recombinant factor VIII</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RTG	rentgenografia
S/D	ang. <i>solvent/detergent</i> – rozpuszczalnik/detergent
SF-36	ang. <i>The Short Form-36</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
TT	ang. <i>thrombin time</i> – czas trombinowy

Skrót	Rozwięcie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
vWF	ang. <i>von Willebrand factor</i> – czynnik von Willebranda
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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku ReFacto AF[®] (BDDrFVIII¹, moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

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

WYNIKI

Problem zdrowotny

Hemofilia A jest wrodzoną osoczną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, ang. *factor VIII*) w osoczu. W klasyfikacji ICD-10² choroba ta jest oznaczana kodem D66. Biorąc pod uwagę stopień niedoboru FVIII w osoczu wyróżniono 3 postacie hemofilii:

- ⊗ ciężką – FVIII <1% normy (<0,01 j.m./ml osocza) – występowanie u ok. 50% przypadków;
- ⊗ umiarkowaną – FVIII 1 – 5% normy (0,01-0,05 j.m./ml osocza); umiarkowanie ciężką postać choroby uznaje się przy stężeniu FVIII 0,01-0,02 j.m./ml;
- ⊗ lekką (łagodną) – FVIII 5-50% normy (0,05-0,50 j.m./ml osocza).

Aktualne postępowanie medyczne

Hemofilia A jest chorobą nieuleczalną, w której cele terapeutyczne polegają przede wszystkim na zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka), a także w przypadku ich wystąpienia – leczeniu krwawień, zapobieganiu powikłaniom (tj. uszkodzenie stawów) oraz poprawie jakości życia chorych. Profilaktyka u chorych dzieli się na profilaktykę pierwotną (nowozdiagnozowani chorzy) oraz wtórną (chorzy u których wystąpiły poważne krwawienia do stawów). Zwraca się ogromną uwagę na konieczność zapewnienia wszystkim chorym stałej profilaktyki, ponieważ jak wskazują dostępne dane, jedynie profilaktyka pierwotna zapobiega artropatii lub ogranicza ją do minimum.

W celu uzupełnienia niedoborów czynnika krzepnięcia VIII (FVIII), zalecane jest podawanie chorym substytutu w postaci rekombinowanych (rFVIII) lub osoczo pochodnych (pdFVIII) koncentratów FVIII. Z uwagi na pochodzenie oraz stopień oczyszczenia jako czynniki najwyższej jakości uznaje się czynniki rekombinowane III generacji.

Obecnie w Polsce leczenie profilaktyczne chorych z hemofilią A odbywa się w ramach Programu lekowego *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, który dotyczy populacji pediatrycznej (do 18. roku życia). Ponadto, w ramach Narodowego Programu Zdrowotnego *Leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy*

² ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

krwotoczne na lata 2012-2018, leczenie profilaktyczne zapewnione jest również chorym powyżej 18. roku życia.

W ramach obowiązującego *Programu lekowego* oraz *Narodowego Programu Zdrowotnego* dostępne leczenie profilaktyczne dzieli się w zależności od wcześniejszej ekspozycji na FVIII. Na podstawie zapisów w *Programie lekowym* stwierdzono, iż obecnie finansowanymi czynnikami są osoczo pochodne czynniki krzepnięcia oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia pierwszej generacji (chorzy wcześniej leczeni – PTP, ang. *previously treated patients*) lub rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej drugiej generacji (chorzy wcześniej nieleczeni – PUP, ang. *previously untreated patients*).

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla produktu leczniczego ReFacto AF[®] została określona na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) ReFacto AF[®]*. Stanowią ją dzieci i dorośli do ukończenia 26. roku życia chorzy na hemofilię A.

Z uwagi na opisany powyżej zróżnicowany sposób finansowania leczenia profilaktycznego w populacji docelowej w zależności od wieku chorych, a także skupienie szczególnej uwagi na chorych w wieku do ukończenia 26. roku życia (Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię od kilku lat stara się, by program leczenia profilaktycznego dzieci i młodzieży do 18. roku życia został przedłużony do ukończenia 26. roku życia, w takim celu by młodzi ludzie mieli możliwość ukończenia studiów i wejścia w dorosłe życie z zabezpieczeniem postępowania profilaktycznego), uznano, iż odpowiednim będzie przedstawienie wyników analizy **w podziale na dwie grupy wiekowe:**

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

Zgodnie z rejestrem chorych ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną prowadzonym przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, na dzień 19.11.2015 r. w Polsce żyły 2 385 osoby (dorośli i dzieci) chorujące na hemofilię A, z czego: 1 102 chorych na postać ciężką, 339 na umiarkowaną, 794 na łagodną oraz 150 powikłaną inhibitorem. Szacuje się, że minimalną liczbą osób z hemofilią A, obecnie poddanych profilaktyce krwawień w Polsce jest 497 chorych, jednakże biorąc pod uwagę zmieniające się standardy postępowania, można zakładać, że liczba chorych stosujących profilaktykę w kolejnych latach stopniowo wzrośnie jednak najprawdopodobniej nie obejmie całej populacji chorych na ciężką hemofilię.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie moroktokog alfa stosowany w analizowanym wskazaniu w leczeniu profilaktycznym. BDDrFVIII jest pozbawionym domeny B, rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII – III generacji, otrzymywanym technologią rekombinowanego DNA z komórek jajnika chomika chińskiego. Poza Unią Europejską do obrotu dopuszczony jest inny produkt zawierający moroktokog alfa o odmiennej aktywności – lek Xyntha[®]. Zarówno produkt ReFacto AF[®] jak i Xyntha[®] powstały na podstawie modyfikacji zarejestrowanego w 1999 roku leku ReFacto[®] (czynnik II generacji), w którego procesie produkcyjnym zaprzestano stosowania białka albuminy, wytwarzanego z ludzkiej krwi, tak aby wyeliminować jakiegokolwiek zewnątrzpochodne białko ludzkie lub zwierzęce z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formulacji.

Komparatory

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy 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.), zgodnie z którymi w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, a także analizą systemu refundacji leków w Polsce, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną i finansowanymi ze środków publicznych są koncentraty czynników krzepnięcia VIII.

Ponadto, na podstawie danych przetargowych od początku 2016 dla czynników krzepnięcia FVIII w hemofilii A, a także przyjmując najwyższe standardy leczenia, uznano że za komparatory dla moroktokogu alfa, stanowiące praktykę kliniczną w Polsce należy uznać:

- ⊕ **w populacji PUP – rekombinowane czynniki VIII:**
 - ⊙ **produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa);**
 - ⊙ **produkt leczniczy NovoEight[®] (turoktokog alfa);**
- ⊕ **w populacji PTP – osoczopochodny czynniki VIII:**
 - ⊙ **produkt leczniczy Immunate[®].**

Zgodnie z przyjętymi założeniami, wyniki dla powyższych grup chorych zostaną przedstawione w dodatkowym podziale na dwie grupy wiekowe: chorzy poniżej 18. roku życia oraz chorzy w wieku 18-26 lat. Przy czym biorąc pod uwagę, iż pierwsza ekspozycja na czynnik krzepnięcia następuje w pierwszych latach życia dziecka, wyniki dla chorych PUP, najprawdopodobniej będą obejmowały wyłącznie populację pediatryczną.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, częstości występowania epizodów krwawień, oceny stanu narządów ruchu oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Ponadto, uwzględniając fakt, iż wszystkie czynniki krzepnięcia pod względem skuteczności traktowane są równorzędnie (*Program lekowy* oraz *Narodowy Program Zdrowotny* nie precyzuje zaleceń co do konkretnych preparatów FVIII), uzasadnione będzie wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów na podstawie badań analizujących biorównoważność preparatów – tj. parametrów farmakokinetycznych (na podstawie takich danych pozytywną decyzję refundacyjną otrzymał m.in. obecnie finansowany preparat NovoEight[®]).

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących biorównoważność, skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania biorównoważności, skuteczności i profilu bezpieczeństwa moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla BDDrFVIII istnieją badania umożliwiające porównanie względem preparatu Advate[®] w ocenie biorównoważności (badania *Recht 2009 – 310* oraz *Di Paola 2007*), a także profilu bezpieczeństwa – częstość występowania inhibitora FVIII (badanie *Collins 2014*).

Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie względem pozostałych komparatorów. Odnaleziono natomiast badania dla moroktokogu alfa, które mogą posłużyć do zestawienia wyników zarówno dla chorych uprzednio nieleczonych (PUP), jak i wcześniej leczonych (PTP). W badaniach tych brali udział chorzy w różnym wieku, w tym również z populacji pediatrycznej.

Ponadto dostępne dane kliniczne umożliwiają przedstawienie wyników dla niektórych punktów końcowych w podziale na grupy wiekowe.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów

Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*) oraz FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w leczeniu profilaktycznym w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w leczeniu profilaktycznym w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku ReFacto AF[®] w przedstawionym wskazaniu.

³ informacje na tej stronie internetowej 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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) 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, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku leku ReFacto AF[®] (BDDrFVIII⁴, moroktokog alfa) stosowanego w profilaktyce krwawień u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);

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

- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w Wytycznych AOTMiT.

3. Problem zdrowotny

Populację docelową dla moroktokogu alfa, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego ReFacto AF[®] (ChPL ReFacto AF[®])* [5] stanowią chorzy na hemofilię A. W klasyfikacji ICD-10⁵ choroba ta jest oznaczana kodem D66.

3.1. Definicja

Hemofilia A jest wrodzoną osoczną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, ang. *factor VIII*) w osoczu. FVIII jest jednym z największych (293 kDa⁶) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, syntetyzowanym głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonka i tkance limfatycznej [44, 69].

Skaza krwotoczna jest związana z niedoborem lub zaburzeniem funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Poniższa tabela przedstawia podział skaz krwotocznych oraz wskazuje umiejscowienie w klasyfikacji hemofilii A [41].

Tabela 1.
Podział skaz krwotocznych

Skaza krwotoczna		Przykładowe schorzenia
Osoczoła	Wrodzona	Hemofilia A , hemofilia B, choroba von Willebranda
	Nabyta	Zaburzenia krzepnięcia wywołane niedoborem witaminy K, zaburzenia krzepnięcia w chorobach wątroby
Płytkowa	-	
Naczyniowa		

⁵ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

⁶ kilodalton – jednostka masy atomowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [41]

Biorąc pod uwagę stopień niedoboru FVIII w osoczu wyróżniono 3 postacie hemofilii:

- ⊗ ciężką – FVIII <1% normy (<0,01 j.m./ml osocza) – występowanie u ok. 50% przypadków;
- ⊗ umiarkowaną – FVIII 1-5% normy (0,01-0,05 j.m./ml osocza); umiarkowanie ciężką postać choroby uznaje się przy stężeniu FVIII 0,01-0,02 j.m./ml osocza;
- ⊗ lekką (łagodną) – FVIII 5-50% normy (0,05-0,50 j.m./ml osocza) [25, 41, 71].

Należy zwrócić również uwagę na problem **hemofilii A powikłanej inhibitorem**. Postać ta rozwija się, gdy w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII w krwi chorego pojawiają się poliklonalne alloprzeciwciała. Inhibitor FVIII u chorego na wrodzoną hemofilię nie jest powikłaniem samej choroby, lecz jej leczenia i stanowi jedną z najpoważniejszych komplikacji hemofilii. Ocenia się, że inhibitor FVIII pojawia się u około 30% chorych z ciężką hemofilią A i u 0,9-7% chorych z umiarkowaną i łagodną hemofilią A [44, 70].

3.2. Etiologia i patogeneza

Mutacja związana ze zmniejszeniem aktywności FVIII (brak lub zmniejszenie syntezy, synteza nieprawidłowego białka) dotyczy genu znajdującego się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28), o wielkości 186 000 par zasad. Najczęstszym defektem (ok. 45% przypadków ciężkiej postaci) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1-22 (wraz z intronami). Inne to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie. U 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Ponieważ mutacja ta jest dziedziczona recesywnie i sprzężona z chromosomem X, hemofilia bardzo rzadko może wystąpić u kobiet. Przypadki takie stwierdzano np. w sytuacji towarzyszącej chorobie Turnera, skrajnej lyonizacji (nieprawidłowej inaktywacji chromosomu X pochodzącego od jednego z rodziców) lub odziedziczenia od obu rodziców genu hemofilii (matka – nosicielka genu, ojciec – chory na hemofilię) [41, 44].

Krwawienie obserwowane w przebiegu hemofilii wynika z upośledzonej aktywności wewnątrzpochodnej tenazy, dla której aktywny FVIII stanowi kofaktor. Kompleks tenazy aktywuje czynnik X (sprawność jego wytwarzania jest 50 razy większa niż tenazy zewnątrzpochodnej), a w konsekwencji prowadzi do powstania trombiny [41, 44].

Hemostaza pierwotna, czyli skurcz mięśniówki naczyniowej oraz adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi u chorych na hemofilię przebiegają prawidłowo. W wyniku niedoboru FVIII nie jest wytwarzana odpowiednia ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę, co powoduje niedostateczne wzmocnienie włóknikiem płytkowego czopu hemostatycznego. Skrzep o słabej strukturze ulega łatwo rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień [41, 44].

Hemofilia powikłana inhibitorem

Przeciwciała przeciwko FVIII pojawiają się u około 30% chorych na ciężką postać hemofilii A, neutralizują one podawany FVIII. Większość alloprzeciwciał przeciwko FVIII należy do immunoglobulin (Ig) klasy G4, których charakterystyczną cechą jest brak wiązania dopełniacza. Przeciwciała znoszą aktywność koagulacyjną FVIII blokując miejsca oddziaływania z czynnikami IIa (trombiną), IXa, X, czynnikiem von Willebranda (vWF, ang. *von Willebrand factor*) lub z fosfolipidami. Niekiedy inhibitory FVIII wykazują aktywność katalityczną, hydrolizując białko. Istnieją również tzw. przeciwciała nieneutralizujące, które nie wykazują zdolności inaktywacji białka. Zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, wpływają na pojawienie się inhibitorów w hemofilii (ryzyko wystąpienia jest największe w przypadkach mutacji genu FVIII – inhibitory całkowicie znoszące syntezę białka). W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII, inhibitory dzieli się na silne i słabe, a chorych, odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen. Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko FVIII przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (BU/ml), to taki inhibitor określa się jako silny. Inhibitor, którego miano jest zawsze mniejsze niż 5 BU/ml określa się mianem słabego. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja FVIII. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 50% wszystkich inhibitorów w hemofilii [70].

3.3. Rozpoznawanie

Na podstawie informacji zawartych w polskich wytycznych klinicznych wydanych przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) w 2016 r., rozpoznanie hemofilii A ustala się na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wyników badań przesiewowych, potwierdzających i genetycznych. Podstawą do postawienia rozpoznania są wyniki badań przesiewowych. Wywiad rodzinny dotyczy przede wszystkim rodziny matki chorego [9, 41, 69].

Badania przesiewowe:

- ⊗ czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *activated partial thromboplastin time*): służy do oceny sprawności wewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia i wspólnej drogi. Jest on czuły na niedobór wszystkich osoczowych białek krzepnięcia krwi, z wyjątkiem czynników VII i XIII (zależy także od czynników biorących udział w powstawaniu trombiny i konwersji fibrynogenu do fibryny);
- ⊗ czas protrombinowy (PT, ang. *prothrombin time*): służy do oceny aktywności zależnych od witaminy K osoczowych czynników krzepnięcia: VII, X, II, V i fibrynogenu, stanowiących zewnątrzpochodną drogę aktywacji trombiny;
- ⊗ stężenie fibrynogenu i ewentualnie czas trombinowy (TT, ang. *thrombin time*): badanie TT służy do oceny drogi wspólnej, określa czas krzepnięcia osocza cytrynianowego po dodaniu standardowego roztworu trombiny, która przekształca rozpuszczalny fibrynogen w nierozpuszczalną fibrynę. Jego długość zależy głównie od stężenia fibrynogenu oraz obecności heparyny;
- ⊗ czas okluzji w urządzeniu PFA-100 lub PFA-200 (ang. *Platelet Function Analyzer*, Siemens);
- ⊗ liczba płytek krwi [9, 41].

Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników wyżej wymienionych testów przesiewowych u chorych na hemofilię A, w porównaniu z osobą zdrową oraz osobą z chorobą von Willebranda (rozpoznanie różnicowe).

Tabela 2.
Badania przesiewowe wykonywane w hemofilii A

Stan kliniczny	Liczba płytek krwi	Czas krwawienia	Czas okluzji w PFA [^]	Czas protrombinowy	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	Stężenie fibrynogenu / czas trombinowy
Osoba zdrowa	W normie	W normie	W normie	W normie	W normie	W normie
Osoba z hemofilią A	W normie	W normie	W normie	W normie	Wydłużony lub w normie*	W normie
Osoba z chorobą von Willebranda	W normie lub obniżona	W normie lub wydłużony	W normie lub wartość zwiększona	W normie	W normie lub wydłużony	W normie

*jeśli aktywność czynnika VIII jest większa niż 30% normy (łagodna hemofilia)

[^]analizator funkcji płytek krwi (PFA-100, PFA-200 ang. *Platelet Function Analyzer (Siemens)*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTHit 2016 [69]

Badania potwierdzające rozpoznanie:

- ⊕ aktywność prokoagulacyjna FVIII w jednostkowym pomiarze: zmniejszona świadczy o hemofilii A;
- ⊕ aktywność prokoagulacyjną FVIII w badaniu dwustopniowym – metoda chromogenna: zmniejszona świadczy o hemofilii A. [41, 70].

Wytyczne kliniczne zalecają, aby każda osoba z objawami klinicznymi mogącymi odpowiadać hemofilii, każdy noworodek z rodziny, w której występuje lub występowała hemofilia, a także każdy chory z istotnymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych hemostazy, powinien zostać skierowany do ośrodka medycznego zajmującego się diagnostyką i leczeniem wrodzonych skaz krwotocznych. Jako warunki niezbędne do potwierdzenia rozpoznania hemofilii A uznaje się wykazanie zmniejszonej aktywności czynnika VIII w osoczu [69].

Dodatkowo, każda potencjalna nosicielka hemofilii A powinna mieć możliwość wykonania badań genetycznych. Badania te pozwalają również na wykrycie nosicielek genu hemofilii w rodzinie oraz płodów z hemofilią we wczesnym okresie ciąży [21, 69].

Ponadto, u wszystkich chorych w czasie trwania leczenia, wykonywane są testy przesiewowe na obecność inhibitora FVIII. W ramach przesiewowego badania inhibitorów stosuje się metodę opartą o pomiar APTT, natomiast do oznaczania miana inhibitora – metodę Bethesda (test z modyfikacją Nijmegen) [70].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.4.1. Przebieg naturalny, objawy i powikłania

Głównym objawem hemofilii A jest skłonność do krwawień. Choroba ta ujawnia się na przełomie 1. i 2. roku życia. Obraz kliniczny obejmuje samoistne krwawienia dostawowe (typowy objaw ciężkiej postaci), najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. Krwawienia te prowadzą do zniszczenia i zniekształcenia stawu, a także do powstawania powikłań tj. przewlekłego zapalenia błony maziowej i artropatii hemofilowej. W wyniku powtarzających się krwawień do stawu dochodzi do przewlekłego zapalenia i przerostu błony maziowej, w konsekwencji staw staje się obrzęknięty, zazwyczaj niebolesny.

Utrzymujące się przewlekłe zapalenie błony maziowej oraz powtarzające się wylewy krwi do stawu prowadzą do nieodwracalnego zniszczenia chrzęstnych i kostnych struktur stawu. Postępują procesy włóknienia, co może prowadzić do znacznego ograniczenia ruchomości zaatakowanego stawu, jego deformacji, a w konsekwencji zaników sąsiadujących grup mięśniowych. U chorych występują również krwawienia domięśniowe i do tkanek miękkich (samoistne lub pourazowe). Krwawienia domięśniowe są najczęściej zlokalizowane w goleniach, udach, przedramionach oraz w mięśniu biodrowo-lędźwiowym. Powstałe krwiaki mogą uciskać na naczynia krwionośne i nerwy. Nieprawidłowo leczone krwawienia domięśniowe mogą powodować np.: przykurcz Volkmana, porażenie nerwu biodrowego, czy stopę końską. Z kolei źle leczone lub nieleczone krwawienia do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości mogą prowadzić do powstawania pseudoguzów. Powiększający się krwiak uciska na nerwy oraz naczynia i prowadzi do destrukcji kości. Najczęściej pseudoguz rozwija się w miednicy i udzie [41, 71, 44, 69, 70].

Inne objawy hemofilii A obejmują krwawienia z przewodu pokarmowego (najczęściej związane z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, bądź z zapaleniem krwotocznym błony śluzowej żołądka), krwimocz (może być wywołany kamcią układu moczowego, często towarzyszy mu ból w okolicy lędźwiowej), krwawienia do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej (mogą uciskać na drogi oddechowe) czy krwawienia wewnątrzczaszkowe (występują u 2-14% chorych i są obarczone śmiertelnością u około 18% z nich, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką postać hemofilii). Innymi objawami są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po ekstrakcji zęba. W postaci umiarkowanej samoistne krwawienia występują rzadko, natomiast w postaci łagodnej praktycznie nie występują. Wyjątek stanowią chorzy z hemofilią powikłaną inhibitorem, u których samoistne wylewy krwi zaczynają się pojawiać już w postaci łagodnej [16, 41, 71, 44, 69, 70].

W poniższej tabeli zamieszczono podział objawów klinicznych hemofilii A w zależności od ciężkości choroby.

Tabela 3.
Główne objawy hemofilii A w podziale na postacie choroby

Postać hemofilii	Główne objawy
Ciężka	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Umiarkowana	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

Postać hemofilii	Główne objawy
Łagodna	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

Zródło: opracowanie własne na podstawie Windyga 2010 [44]

W badaniu przeprowadzonym w 2005 roku w Polsce, analizującym sytuację społeczno-demograficzną oraz jakość życia grupy 40 dorosłych chorych na hemofilię A, wykazano u wszystkich chorych występowanie zmian w układzie kostno-stawowo-mięśniowym (63% chorych określiło te zmiany jako zmiany typu: zwyrodnienia, zniekształcenia, przykurcze, ograniczenia ruchomości lub zaburzenia czucia, a aż 36% chorych stwierdziło, że ma artropatię hemofilową). Jedynie 30% chorych było zadowolonych ze stanu własnego zdrowia, a około 60% chorych zadowolonych z jakości życia. Jako istotne elementy wpływające na jakość życia badani uznali aktywność zawodową oraz dostęp do leczenia domowego [19].

3.4.2. Rokowanie i czynniki rokownicze

W przypadku chorych, u których stosuje się prawidłowe leczenie substytucyjne, rokowanie co do życia i zdrowia jest korzystne. Oczekiwana średnia długość życia chorego na ciężką postać hemofilii na początku XX wieku wynosiła 11 lat, w latach siedemdziesiątych wzrosła do 55-63 lat, a w XXI wieku zbliżyła się do średniej ogólnej populacji w krajach wysokorozwiniętych. Jednak jest to możliwe jedynie przy zastosowaniu kompleksowej, wielospecjalistycznej opieki w oparciu przede wszystkim o odpowiednio szybki dostęp do bezpiecznej terapii substytucyjnej [41, 32].

W hemofilii A, wśród czynników istotnie wpływających na pogorszenie rokowania chorego, wymienia się powikłania samej choroby (przewlekłe zapalenie błony maziowej, artropatia hemofilowa i pseudoguzы hemofilowe) oraz powikłania leczenia substytucyjnego (inhibitory czynnika VIII oraz zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew) [69]. Natomiast wśród czynników poprawiających rokowanie wymienia się m.in. zmianę modelu opieki, postęp w zakresie badań genetycznych i preparatów czynników krzepnięcia, wprowadzenie nowych metod leczenia czy poprawę bezpieczeństwa koncentratów czynników krzepnięcia [21].

Na początku lat osiemdziesiątych XX wieku wzrost częstości zakażeń ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) spowodował obniżenie oczekiwanej długości życia do 49 lat w populacji chorych na hemofilię. W 1985

roku pojawiły się lepiej oczyszczone koncentraty czynników krzepnięcia wskutek wprowadzenia procesów inaktywacji wirusa HIV niedopuszczające do nowych zakażeń drogą krwi [21]. Co więcej, w 1992 roku po raz pierwszy dopuszczono do obrotu czynniki krzepnięcia nieotrzymywane na bazie ludzkiego osocza – rekombinowane czynniki krzepnięcia (rFVIII, ang. *recombinant factor VIII*), których wprowadzenie w jeszcze większym stopniu eliminowało zagrożenia związane z potencjalnymi zakażeniami. Dlatego też w niektórych państwach stosuje się przede wszystkim czynniki rekombinowane (np. Kanada, Wielka Brytania) [4, 45].

Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami, które obejmują poważne artropatie, przykurcze, czy guzy rzekome w obrębie mięśni, mogą przyczynić się do obniżenia jakości życia chorego, poprzez odczuwanie przewlekłego bólu, niepełnosprawność oraz znaczące ograniczenie mobilności chorego. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu [44].

Występowanie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji. Jednak utrudnia lub uniemożliwia ono leczenie substytucyjne krwawień, prowadząc do znacznie szybszego postępu m.in. artropatii hemofilowej. Należy jednak zauważyć, że pomimo utrudnionego leczenia chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem, na przestrzeni lat potwierdza się wysoką skuteczność programów wywoływania tolerancji odpornościowej. U chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, odsetek powodzeń sięga 80-90%. Niemniej jednak wiąże się to z długim, niekiedy kilkuletnim okresem stosowania tych programów [70].

3.4.3. Monitorowanie postępu choroby

Najważniejszymi objawami choroby są pojawiające się krwawienia, dlatego też monitorowanie postępu choroby powinno polegać na ocenie częstości ich występowania oraz pojawiania się zmian zwyrodnieniowych na podstawie wykonywanych badań fizykalnych i technik obrazowych. Ponadto u wszystkich chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne powinno się monitorować aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu. W ramach opieki nad chorym należy regularnie oceniać stan narządu ruchu, przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku inhibitora, monitorować wirusy przenoszone drogą krwi i produktów krwiopochodnych, a także leczyć powikłania samej choroby, jak i te spowodowane prowadzoną terapią [69].

Według PTHiT, do fizykalnej oceny stanu narządu ruchu wykorzystuje się najczęściej punktową skalę oceny stawów u chorych na hemofilię (HJHS, ang. *Haemophilia Joint Health Score*). Ponieważ jednak badania fizykalne nie pozwalają na wykrycie dyskretnych zmian zwyrodnieniowych w stawach (np. przerost błony maziowej, złogi hemosydersyny), u niektórych chorych, tj. dzieci, zaleca się okresowe badanie obrazowe rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), natomiast u dorosłych chorych wystarczające wydaje się wykonywanie rentgenografii (RTG). W celu ujednoczenia wyników badania MRI opracowano odpowiednie skale, w tym najbardziej rozpowszechnioną jest skala opracowana przez międzynarodową grupę badawczą ds. profilaktyki (IPSG, ang. *International Prophylaxis Study Group*). Do oceny stawów wykorzystuje się również badanie ultrasonograficzne (USG), którego ważną cechą jest dobra dostępność, niemniej jednak charakteryzuje się ono dość słabą czułością [69].

Ocena jakości życia

Do oceny jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL, ang. *health related quality of life*) oraz aktywności fizycznej u chorych na hemofilię stosuje się różnorodne kwestionariusze i skale, w tym narzędzia przeznaczone specjalnie w tej grupie chorych: kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych na hemofilię (Haem-A-QoL, ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*), kwestionariusz oceny jakości życia przeznaczony dla dzieci i młodzieży (Haemo-QoL, ang. *Hemophilia-Specific Quality of Life Index*) lub kanadyjski kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia w populacji pediatrycznej (CHO-KLAT, ang. *The Canadian Hemophilia Outcomes–Kids Life Assessment Tool*). Zastosowanie mają również narzędzia nieswoiste dla hemofilii, tj. Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D (EQ-5D, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*) czy kwestionariusz SF-36 (ang. *The Short Form-36*) [69].

W załączniku (Rozdział 9.3) przedstawiono szczegółowy opis wybranych skal oraz kwestionariuszy, przeznaczonych do oceny stanu zdrowia oraz jakości życia chorych z populacji docelowej.

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji punktami istotnymi klinicznie będą przede wszystkim:

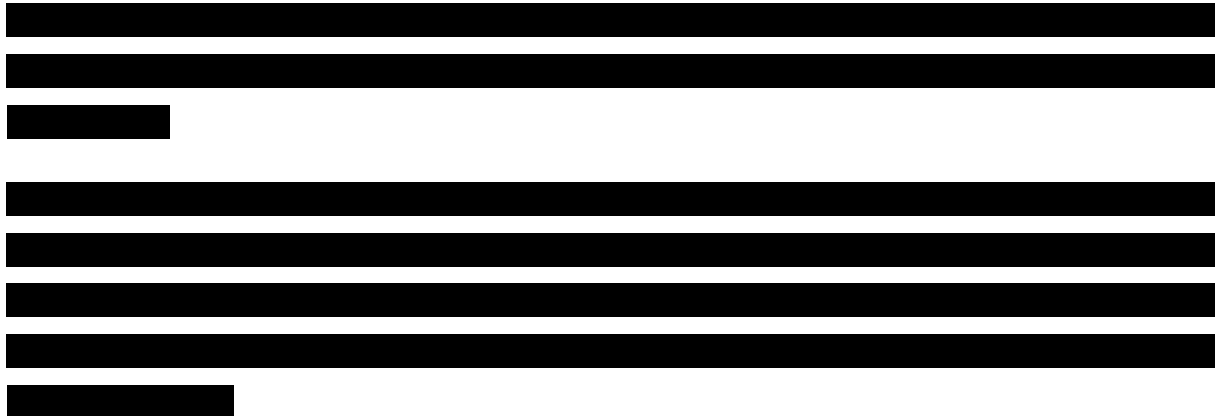
analityków, wszyscy chorzy na hemofilię typu A stanowią populację docelową bez względu na postać hemofilii. Wynika to z faktu, że każdy chory może mieć krwawienia do stawów i wymagać profilaktyki. Niemniej jednak chorzy na umiarkowaną i łagodną hemofilię mają niższą częstość krwawień, w związku z czym w praktyce klinicznej nie będą stosować profilaktyki równie często. W związku z tym oszacowanie populacji uwzględniającej wszystkich chorych na hemofilię A, może nie odzwierciedlać liczby chorych obecnie leczonych (*Program lekowy Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* oraz *Narodowy Program Zdrowotny leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018*) oraz chorych, którzy będą leczeni w nowym, rozszerzonym *Programie lekowym*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Jak wynika z danych epidemiologicznych, chorzy na hemofilię stanowią niewielką część populacji Polski. Jednakże ze względu na konieczność częstych hospitalizacji, wysokie koszty leczenia i trudności rehabilitacji hemofilia stwarza wiele problemów natury społecznej. Jako choroba przewlekła wpływa na funkcjonowanie chorego i jego rodziny. Biorąc pod uwagę charakter choroby, ważnym jest zapewnienie choremu stałego dostępu do czynnika krzepnięcia. Natomiast z występowaniem zaawansowanych powikłań choroby wiążą się wysokie koszty ich leczenia. Jak wskazano w biuletynie informacyjnym Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię z 2011 roku, koszty bezpośrednie profilaktyki (w szczególności u dorosłych) są wysokie, jednakże koszty związane absencją w pracy, hospitalizacją, procedurami ortopedycznymi oraz rehabilitacją są znacząco wyższe w perspektywie społeczno-ekonomicznej [19, 29].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

W przypadku chorych na hemofilię ważna jest kompleksowa opieka wielospecjalistyczna, która prowadzi do poprawy zdrowia fizycznego i psychospołecznego oraz jakości życia, obniżając chorobowość i śmiertelność [64].

Zarówno rozpoznanie jak i leczenie hemofilii jest trudne, dlatego też podstawowym celem opieki jest zapobieganie krwawieniom spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia. Ponadto, celami terapeutycznymi są również: leczenie krwawień, zapobieganie powikłaniom (tj. uszkodzenie stawów, mięśni, powstawanie inhibitora czy zakażenia wirusowe przenoszone drogą preparatów krwiopochodnych), a także zwrócenie uwagi na psychospołeczny aspekt zdrowia [64].

Podawanie leków w celu zapobiegania krwawieniom nazywa się leczeniem profilaktycznym, natomiast w momencie krwawienia – leczeniem na żądanie (OD, ang. *on-demand*) [21, 69].

Leczeniu profilaktycznemu poddaje się głównie chorych na ciężką postać hemofilii A. Celem jest utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia krwi powyżej 1% normy, co ma na celu zapobiegnię samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, krwawieniom okołoperacyjnym oraz krwawieniom niebezpiecznym dla życia [21, 69]. Wynikiem profilaktyki jest przede wszystkim ochrona stawów przed artropatią hemofilową, zwiększenie aktywności fizycznej chorych, umożliwienie fizykoterapii oraz poprawa jakości życia [21].

W poniższej tabeli przedstawiono rodzaje leczenia profilaktycznego wykorzystywanego w hemofilii A.

Tabela 4.
Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii A

Rodzaj profilaktyki	Definicja
Epizodyczna (na żądanie)	Leczenie stosowane w czasie klinicznie istotnego krwawienia w celu jego zatrzymania
Profilaktyka długoterminowa	
Pierwotna	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte w nieobecności udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych stawów, co określa się na podstawie badania fizykalnego i/lub badań obrazowych, rozpoczęte przed drugim epizodem ewidentnego krwawienia do dużego stawu** i przed 3. r.ż.
Wtórna	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej krwawień do dużych stawów** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badań fizykalnych i badań obrazowych
Trzeciorzędowa	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte po ujawnieniu się choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i zdjęciami rentgenowskimi, w celu zapobiegnięcia pogłębiania się zmian zwyrodnieniowych
Okresowa (krótkoterminowa)	Terapia mająca zapobiec krwawieniom, stosowana w czasie nieprzekraczającym 45 tygodni w roku, np. w okresie okołoperacyjnym

*jako długoterminową terapię definiuje się leczenie trwające 52 tygodnie w roku oraz utrzymanie infuzji o uprzednio ustalonej częstotliwości przez co najmniej 45 tygodni w roku

**jako duży staw określa się staw skokowy, kolanowy, biodrowy, łokciowy oraz barkowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTHIT 2016 [69]

Obecnie istnieją cztery protokoły profilaktycznego stosowania FVIII, różniące się zalecaną dawką podawanego czynnika:

- ⊕ model szwedzki: czynnik podawany w dawkach 25-40 IU/kg, co drugi dzień lub 3 razy w tygodniu; rozpoczęcie profilaktyki na przełomie 1. i 2. roku życia;

- ⊗ model holenderski: czynnik podawany w dawkach 15 IU/kg, 3 razy w tygodniu; profilaktykę inicjuje się po wystąpieniu 1-2 krwawień do stawów lub po wystąpieniu w czasie 1 miesiąca 2 krwawień pozastawowych, wymagających leczenia substytucyjnego;
- ⊗ model kanadyjski (model wzrastających dawek): początkowo czynnik podawany w dawkach 50 IU/kg, raz w tygodniu, następnie w przypadku pojawiających się krwawień, zmienia się sposób dawkowania na 30 IU/kg, 2 razy w tygodniu, a w dalszej kolejności na 25 IU/kg, co drugi dzień;
- ⊗ model amerykański: czynnik podawany w dawkach 25 IU/kg, co drugi dzień [69].

Chorzy na hemofilię powinni być leczeni w warunkach domowych, umożliwiając jednocześnie w przypadku wystąpienia krwawienia natychmiastowy dostęp do czynnika krzepnięcia, co pozwala na zmniejszenie bólu, dysfunkcji oraz znacznie obniża liczbę hospitalizacji z powodu powikłań [64].

Wśród najczęściej stosowanych preparatów, zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu krwawień stosuje się:

- ⊗ leczenie substytucyjne:
 - ⊗ liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane z ludzkiego osocza – osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII (pdFVIII, ang. *plasma-derived factor VIII*);
 - ⊗ liofilizowane koncentraty czynnika VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej – rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (rFVIII);
 - ⊗ koncentraty FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL, ang. *extended half-life*)
- ⊗ desmopresynę (DDAVP, ang. *1-desamino-8-D-arginine vasopressin*);
- ⊗ leki wspomagające tj. antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne [69].

Osoczopochodne koncentraty czynnika VIII, ponieważ są wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców, różnią się między sobą stopniem oczyszczenia i ich stosowanie może wiązać się z ryzykiem przeniesienia czynników zakaźnych do biorcy. Wyróżnia się 2 główne metody oczyszczania czynników osoczopochodnych: metody termiczne oraz metoda rozpuszczalnik/detergent. Niemniej jednak żadna z tych metod nie wyklucza ryzyka przeniesienia od dawcy prionów czy wirusów takich jak np. parwowirus B19

[59]. Rekombinowane czynniki krzepnięcia pod względem ich oczyszczenia, dzieli się na czynniki:

- ⊕ I generacji – wykorzystujące białka pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego w hodowli komórek oraz jako stabilizator w otrzymanym preparacie, np. preparat Recombinate[®];
- ⊕ II generacji – wykorzystujące białka pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego w hodowli komórek, natomiast otrzymany preparat jest ich pozbawiony (wykorzystywanym stabilizatorem jest sacharoza oraz polisorbata 80), np. preparat Kogenate[®];
- ⊕ III generacji – niewykorzystujące białek pochodzenia zwierzęcego i/lub ludzkiego, zarówno w hodowli komórek, jak i jako stabilizator otrzymanego preparatu, np. preparaty Advate[®], ReFacto AF[®], NovoEight[®], Nuwiq[®], Elocta[®]. W niektórych z preparatów III generacji, tj. ReFacto AF[®], Nuwiq[®], struktura czynnika została pozbawiona domeny B. Domena B kodowana jest przez pojedynczy egzon i nie jest homologiczna z żadnym innym genem. Jej usunięcie stanowi etap aktywacji czynnika, oraz prowadzi do zmniejszenia heterogeniczności oraz złożoności kompleksu cząsteczki [23, 69, 37].

Pomimo coraz większej dostępności nowoczesnych leków, modele terapeutyczne opierające się na zasadzie leczenia „na żądanie”, czyli wstrzykiwania koncentratu po wystąpieniu krwawienia, nawet w okresie „aury” przed klinicznymi objawami krwawienia śródstawowego, nie chronią chorego przed artropatią. Widoczne jest to zwłaszcza w Polsce, gdzie 20-30-letni chorzy (nieleczeni profilaktycznie, a jedynie na żądanie) ze względu na bardzo zaawansowaną artropatię, są poddawani poważnym zabiegom ortopedycznym [29].

Możliwość zastosowania modelu leczenia profilaktycznego w stosunku do leczenia na żądanie jest fundamentalną zmianą w postępowaniu w ciężkiej postaci hemofilii w Polsce. Celem nie powinno być leczenie pojawiających się krwawień i ich następstw, ale zapobieganie im przez ciągłą substytucję. Pierwotna profilaktyka sprawia, że ciężka hemofilia zmienia się w łagodną postać skazy krwotocznej [29]. Doświadczenia państw na całym świecie wskazują jednoznacznie, że **jedynie profilaktyka pierwotna zapobiega artropatii lub ogranicza ją do minimum**. Przeciwdziała również spontanicznym krwawieniom zagrażającym życiu. Ogólnie przyjmuje się profilaktyczne podawanie czynników krzepnięcia w ciężkiej postaci hemofilii u dzieci za postępowanie z wyboru.

Natomiast coraz więcej przesłanek przemawia za jego kontynuacją przez całe życie chorego. **Co ważne, ryzyko wystąpienia artropatii związanej z wylewami do stawów nie zanika w wieku dorosłym. Krwawienia dostawowe u młodych osób dorosłych, u których zaprzestano stosowania leczenia profilaktycznego, mogą nadal prowadzić do przewlekłej choroby zwyrodnieniowej stawów, które były zdrowe w trakcie stosowania stałej profilaktyki w dzieciństwie [29].**

Choć bezpośrednie koszty finansowe profilaktyki u dorosłych są wyższe w stosunku do leczenia na żądanie, to czynniki pośrednie, takie jak redukcja absencji w pracy, hospitalizacji czy procedur ortopedycznych, a także poprawa jakości życia stanowią niepodważalne argumenty, które przemawiają za kontynuacją profilaktyki w życiu dorosłym chorych na hemofilię. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w grupie chorych, u których występują krwawienia, koszt leczenia profilaktycznego i na żądanie może się równoważyć [29].

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w pierwotnej profilaktyce krwawień w hemofilii A przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie Programu Lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10⁷ D66, D67)* oraz *Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018*.

3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania profilaktycznego u chorych na hemofilię A. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce. Z uwagi na mnogość odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych, podjęto decyzję o ograniczeniu ich liczby tylko do najnowszych – opublikowanych od 2012 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie

⁷ ICD-10 – ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu profilaktycznym chorych na hemofilię A.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
NHC	2017 [58]	Postępowanie w hemofilii
AHCDO	2016 [59]	Postępowanie w hemofilii w Australii
MASAC	2016a [66]	Stosowanie produktów dopuszczonych w leczeniu hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia
MASAC	2016b [67]	Stosowanie profilaktyki krwawień w hemofilii
AICE	2014 [65]	Postępowanie w hemofilii oraz wrodzonych zaburzeniach krzepnięcia krwi
BCSH	2012 [61]	Postępowanie w hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika VIII lub IX
WFH	2012 [71]	Postępowanie w hemofilii

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTHiT	2016 [69]	Zasady postępowania w hemofilii A i B
PTHiT	2008 [70]	Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

Wytyczne wydane przez WFH w 2012 roku zostały przetłumaczone na język polski przez Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię (PSCCH) [64]. Stanowiły one również podstawę do opracowania wytycznych AHCDO 2016, które zostały dostosowane do standardów australijskich. Dlatego też poniżej zamieszczono jedynie te informacje z wytycznych AHCDO 2016, które nie pokrywają się z informacjami zawartymi w wytycznych WFH 2012.

Stosowanie profilaktyki pierwotnej jest rekomendowane u wszystkich chorych z hemofilią A. W przypadku młodzieży oraz dorosłych chorych uprzednio leczonych na żądanie, zaleca się

⁸ AHCDO – ang. *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*, australijska organizacja medyczna zajmująca się problemem hemofilii; MASAC – ang. *Medical and Scientific Advisory Council*, Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych; NHC – ang. *Nordic Hemophilia Council*, rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich; AICE – wł. *L'Associazione Italiana Centri Emofilia*, Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech; BCSH – ang. *British Committee for Standards in Haematology*, Brytyjski komitet ds. standaryzacji w hematologii; WFH – ang. *World Federation of Hemophilia*, Światowa Federacja Hemofilii

indywidualne dobieranie dawkowania oraz częstości podawania FVIII w zależności od ciężkości choroby, fenotypu oraz stylu życia. Przerwanie regularnego podawania koncentratu FVIII można rozważyć z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej jedynie u chorych z łagodną postacią hemofilii, u których nie występują żadne samoistne krwawienia. W tej grupie należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej. **Podkreśla się, że pomimo wysokich kosztów, stosowanie leczenia profilaktycznego względem leczenia na żądanie, niesie ze sobą znacząco lepszy efekt kliniczny, m.in. w odniesieniu do częstości krwawień, a tym samym ryzyka rozwoju artropatii wpływającej na jakość życia chorego oraz konieczność długoletniej terapii poważnych powikłań** (NHC 2017, AICE 2014, PTHiT 2016).

W wytycznych MASAC 2016b zaleca się rozpoczęcie stosowania profilaktyki pierwotnej już w młodym wieku, jako optymalnej terapii dla osób chorych na ciężką postać hemofilii A. Leczenie profilaktyczne należy rozpoczynać wcześniej (zanim wystąpią częste epizody krwawień) w celu utrzymania czynnika FVIII na poziomie powyżej 1% normy pomiędzy dawkami. Wytyczne NHC 2017 również zalecają, aby leczenie profilaktyczne rozpocząć u dzieci już w pierwszym roku życia, przed wystąpieniem krwawienia do stawu. Podanie powinno odbywać się raz w tygodniu, w dawce 25 IU/kg do żyły obwodowej, tak, by zarówno dzieci jak i rodzice mogli się przyzwyczaić do nowej terapii.

Zalecenia przedstawione we wszystkich odnalezionych dokumentach: AHCDO i MASAC z 2016 r., (MASAC 2016a) i NHC z 2017 r., AICE z 2014 r., BCSH, WFH z 2012 r. oraz PTHiT z 2016 r., wskazują na koncentraty zawierające rekombinowany czynnik VIII (rFVIII) jako produkty stosowane w ramach leczenia profilaktycznego z wyboru u chorych na hemofilię A. AHCDO i AICE podkreślają wysoką skuteczność i bardzo korzystny profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII. Zarówno AHCDO, MASAC, NHC jak i PTHiT preferują stosowanie rFVIII względem osoczopochodnych FVIII ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, szczególnie zakażenia parwowirusami oraz innymi wciąż nieznanymi patogenami krwiopochodnymi. Jednocześnie AHCDO, AICE, WFH i MASAC wskazują na możliwość skutecznej inaktywacji wirusów również w koncentratkach osoczopochodnych czynników VIII.

Innym lekiem stosowanym u chorych z hemofilią A jest desmopresyna (DDAVP). Według MASAC oraz WFH (również AHCDO) lek ten może stanowić opcję terapeutyczną jedynie u chorych odpowiadających na leczenie tym lekiem z łagodną lub umiarkowaną postacią

hemofilii A. Co więcej DDAVP nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 2. roku życia ze względu na skłonność do hiponatremii w tej grupie chorych.

Wytyczne WFH i AHCDO wskazują również na kwas traneksamowy i epsilon-aminokapronowy jako skuteczne leki w kontrolowaniu powierzchniowych krwawień ze skóry i błon śluzowych oraz w chirurgii stomatologicznej (kwas epsilon-aminokapronowy wykazuje słabsze działanie i większą toksyczność). Należy zaznaczyć, że regularne stosowanie samego kwasu traneksamowego nie ma żadnej wartości w profilaktyce krwawień do stawów.

Organizacje takie jak MASAC, podobnie jak WFH, AHCDO oraz PTHiT nie zalecają stosowania krioprecypitatu z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia wirusem HIV, HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B) oraz HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C) (krioprecypitat nie jest poddawany procedurom inaktywacji wirusów, co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych). Również, stosowanie świeżo mrożonego osocza nie powinno stanowić opcji terapeutycznej dla chorych, jeśli dostępne są inne możliwości leczenia. W Polsce produkty te nie są również stosowane od wielu lat [63].

Hemofilia A powikłana inhibitorem

Terapia hemofilii A powikłanej inhibitorem dobierana jest indywidualnie, w zależności od wielu czynników, tj. rodzaj inhibitora (niskie lub wysokie miano), miejsca krwawienia oraz wcześniejszej odpowiedzi na stosowane leczenie. We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecana jest indukcja immunotolerancji (ITI, ang. *immune tolerance induction*) poprzez regularne, częste podawanie wysokich dawek FVIII, w szczególności u chorych z wysoką odpowiedzią inhibitorów.

U niektórych chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem, m.in. chorych, u których miano inhibitora utrzymuje się na wysokim poziomie, lub oczekujących na rozpoczęcie ITI, zaleca się stosowanie czynników krzepnięcia omijających inhibitor : koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny APCC, (ang. *activated prothrombin complex concentrates*) i rekombinowanego czynnika VIIa.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
NHC 2017	Rekombinowane czynniki VIII	Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest preferowaną formą terapii względem osoczo pochodnych FVIII (jeśli są dostępne). Leczenie profilaktyczne powinno się rozpocząć u dzieci w pierwszym roku życia, przed wystąpieniem krwawienia do stawu. Podanie powinno odbywać się raz w tygodniu, w dawce 25 IU/kg do żyły obwodowej, tak, by zarówno dzieci jak i rodzice mogli się przyzwyczaić do nowej terapii. Zaleca się unikania stosowania intensywnej terapii oraz leczenia podczas trwającego zakażenia. Chorzy z umiarkowanie ciężką hemofilią (z poziomem czynnika 1-2% normy) powinni stosować terapię profilaktyczną w dawce 20-40 IU/kg, co drugi dzień.	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Program lekowy <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)</i> – Załącznik B.15.
AHCDO 2016		Rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia stanowią preferowaną opcję terapeutyczną w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A względem czynników osoczo pochodnych.	
MASAC 2016a		Koncentrat zawierający rekombinowany czynnik VIII (rFVIII) uznaje się jako produkt stosowany w ramach leczenia z wyboru u chorych na hemofilię A.	
AICE 2014		Rekombinowane koncentraty są produktami z wyboru w grupach chorych uprzednio nieleczonych, minimalnie leczonych i wcześniej leczonych wyłącznie koncentratami rekombinowanymi. Rekombinowane koncentraty są produktami z wyboru w leczeniu chorych z dodatnim wynikiem HIV, z klinicznymi objawami niedoboru odporności – w związku z wysokim narażeniem na ryzyko zakażenia parowirusami lub innymi wciąż nieznanymi patogenami krwiopochodnymi. Rekombinowane koncentraty są produktami z wyboru w grupie chorych leczonych uprzednio osoczo pochodnymi koncentratami, którzy nie zostali zakażeni wirusem HCV, lub którzy pozbyli się go spontanicznie lub pod wpływem leczenia antywirusowego. Obecnie dostępne rekombinowane koncentraty czynnika VIII uznane są za terapię o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Wszystkie obecnie dostępne rekombinowane FVIII są wysoce skuteczne u chorych poddanych terapii w ramach badań klinicznych (większa część krwawień była skutecznie leczona jedną lub dwoma infuzjami). Chorzy leczeni uprzednio za pomocą osoczo pochodnych czynników krzepnięcia z utrzymującym się przewlekłym zakażeniem wirusem HCV lub HIV-pozytywni bez objawów klinicznych niedoborów odporności zgodnie z decyzją lekarzy prowadzących mogą zmienić terapię na rekombinowany FVIII.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
BCSH 2012		Chorzy kwalifikujący się do terapii zastępczej (włączając grupę uprzednio nieleczonych chorych) powinni otrzymywać rekombinowany FVIII. (Rekomendacja 1C)	
WFH 2012		<p>W leczeniu hemofilii A zaleca się stosowanie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia (a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza) – leczenie z wyboru. (Poziom 5)</p> <p>Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml/min u dorosłych i 100 jednostek/min u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce. (Poziom 5)</p> <p>Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy.</p>	
PTHIT 2016		<p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, preferowaną opcją leczenia jest podawanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich chorych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <p>Za najbardziej właściwą dawkę FVIII w hemofilii A uważa się 50 IU/kg, co 3-5 dni lub dawkę 25-50 IU/kg podawaną 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień (w ramach profilaktyki długoterminowej). Dawkę można dostosowywać na podstawie oceny skuteczności u danego chorego w zakresie 25-65 IU/kg. W niektórych przypadkach konieczne jest podawanie czynnika częściej (szczególnie u młodszych chorych). Możliwe jest stosowanie czynnika w dawce 65 IU/kg raz w tygodniu (decyzja lekarza).</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej, wtórnej lub trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. U części chorych objętych długoterminową profilaktyką krwawień z łagodną postacią hemofilii, u których nie występują żadne samoistne krwawienia, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu FVIII z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. W tej grupie chorych należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej.</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII.</p>	
MASAC 2016a	Osoczopochodne czynniki VIII	Stosowanie obecnych na rynku, inaktywowanych koncentratów zawierających osoczopochodny czynnik VIII wiąże się z niewielkim ryzykiem zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV. Wirusy bez otoczki lipidowej, tj. parwowirus B19 oraz wirus zapalenia wątroby typu A były również wcześniej przenoszone za pośrednictwem pdFVIII, jednak w celu zminimalizowania tego ryzyka do procesu produkcji wprowadzono dodatkowe techniki, takie jak nanofiltracja.	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
AICE 2014		<p>Obecnie dostępne osoczopochodne koncentraty FVIII uznane są za terapie o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wszystkie obecnie dostępne osoczopochodne FVIII są wysoce skuteczne u chorych poddanych terapii w ramach badań klinicznych (większość krwawień było skutecznie leczonych jedną lub dwoma infuzjami).</p> <p>Chorzy leczeni uprzednio za pomocą osoczopochodnych czynników krzepnięcia z utrzymującym się przewlekłym zakażeniem wirusem HCV lub HIV-pozytywni bez objawów klinicznych niedoborów odporności zgodnie z decyzją lekarzy prowadzących mogą kontynuować uprzednio rozpoczętą terapię osoczopochodnymi FVIII.</p>	<p>Program lekowy <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – Załącznik B.15.</i></p>
WFH 2012		<p>W leczeniu hemofilii A zaleca się stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów (a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza) – leczenie z wyboru. (Poziom 5)</p> <p>Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml/min dorosłych i 100 jednostek/min u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu. (Poziom 5) Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy.</p>	
PTHIT 2016		<p>Obecnie bezpieczeństwo stosowania czynników osoczopochodnych jest oceniane jako wysokie. Jednakże w dalszym ciągu istnieje ryzyko zakażenia prionami z uwagi na fakt, iż nie są dostępne testy laboratoryjne pozwalające na ich wykrycie oraz metody ich eliminacji/inaktywacji. Ponadto, nadal w koncentratkach osoczopochodnych możliwe jest występowanie wirusów bez otoczki lipidowej, tj. wirus zapalenia wątroby typu A czy parwowirus B19. Dlatego też najlepszym sposobem zminimalizowania ryzyka zakażeń jest stosowanie rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia.</p>	
MASAC 2016a	Krioprecypitat	<p>Nie zaleca się stosowania krioprecypitatu, w przypadku którego nie zastosowano żadnej metody eliminacji wirusów, z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia wirusem HIV, HBV oraz HCV, chyba że istnieje ryzyko utraty życia lub kończyny i nie jest dostępny żaden inny koncentrat zawierający czynnik FVIII.</p>	<p>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
WFH 2012		Krioprecypitat oraz świeżo mrożone osocze nie są zalecaną formą leczenia z wyboru u chorych, jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia. (Poziom 5)	
PTHIT 2016		Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów, takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami, co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa chorych, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne. (Poziom 4) W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (FFP, ang. <i>fresh frozen plasma</i>) (Poziom 4).	
WFH 2012	Świeżo mrożone osocze (FFP)	Ze względu na obawy związane z jakością FFP i jego bezpieczeństwem nie zaleca się stosowania osocza, jeśli dostępne są inne możliwości leczenia. (Poziom 4)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.
PTHIT 2016		Akceptowalna dawka początkowa wynosi 15–20 ml/kg. (Poziom 4) Nie poddane procedurom inaktywacji wirusów świeżo mrożone osocze nie powinno być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii.	
MASAC 2016a	Desmopresyna (DDAVP)	Desmopresyna (podawana parenteralnie lub donosowo) może być stosowana u chorych z łagodną postacią hemofilii A powyżej 2. roku życia, u których zaobserwowano wzrost stężenia czynnika VIII po terapii DDAVP.	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.
WFH 2012		DDAVP może stanowić leczenie z wyboru u chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A, kiedy poziom czynnika VIII można podnieść do odpowiedniego poziomu terapeutycznego, ponieważ pozwala to uniknąć kosztów i potencjalnego ryzyka stosowania koncentratów czynników krzepnięcia. (Poziom 3)	
PTHIT 2016		Nie powinno się stosować DDAVP u dzieci poniżej 2. r.ż., ponieważ występuje u nich częściej niż w starszym wieku skłonność do hiponatremii.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
WFH 2012	Kwas traneksamowy	Regularne stosowanie samego kwasu traneksamowego nie ma żadnej wartości w profilaktyce krwawień do stawów u chorych z hemofilią. (Poziom 4) Jest on jednak cenny w kontrolowaniu powierzchownych krwawień ze skóry i błon śluzowych (np. krwawienie zewnętrzne, krwawienie z nosa, krwawienie miesięczne). (Poziom 2) Kwas traneksamowy jest szczególnie cenny w chirurgii stomatologicznej, może być stosowany w celu opanowania krwawienia w jamie ustnej, krwawienia związanego z ząbkowaniem lub utratą zębów. (Poziom 4)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.
WFH 2012	Kwas epsilon-aminokapronowy	Kwas epsilon-aminokapronowy jest podobny do kwasu traneksamowego, ale jego stosowanie jest mniej rozpowszechnione, gdyż ma krótszy czas półtrwania w osoczu, wykazuje słabsze działania, a zarazem jest bardziej toksyczny.	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.
Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem			
NHC 2017	<p>FVIII powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru u chorych z niskim mianem inhibitora w celu nasycenia inhibitora i osiągnięcia hemostatycznego poziomu czynnika. Leczenie zastępcze składające się z rekombinowanego czynnika VIIa (90 µg/kg/dobę) lub APCC (50 IU/kg co drugi dzień) powinno być rozważone u chorych z krwawieniami o ciężkim nasileniu / częstymi krwawieniami (jedno ciężkie/zagrażające życiu krwawienie lub trzy znaczące krwawienia w tej samej lokalizacji w ciągu 6 miesięcy, lub znaczące krwawienia wymagające terapii omijającej inhibitor co najmniej raz w miesiącu).</p> <p>Terapia zastępcza u dzieci z potwierdzoną niską odpowiedzią inhibitora powinna być kontynuowana w celu indukcji tolerancji. W przypadku chorych z wysoką odpowiedzią inhibitora (bez występowania krwawień) można kontynuować stosowanie ITI, do czasu obniżenia miana inhibitora (preferowana wartość wynosi poniżej 10 BU/ml).</p> <p>W przypadku wysokiego miana inhibitora oraz występowania krwawień, jako terapię pierwszego wyboru, należy podawać czynnik VIII w dawce 100-200 IU/kg/d.</p>		<p>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.</p> <p>Program lekowy <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – Załącznik B.15.</i></p>
MASAC 2016a	<p>Terapia dobierana jest indywidualnie, w zależności od wielu czynników, tj. rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), jego bieżącego miana przeciwciał, miejsca krwawienia oraz wcześniejszej odpowiedzi na stosowane leczenie. U chorych z wysokim mianem inhibitora ITI jest najlepszą terapią jeśli chodzi o eradykację inhibitora.</p> <p>U chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem stosuje się również czynniki krzepnięcia omijające inhibitor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ APCC – zawierający aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa; ⊗ rekombinowany czynnik VIIa. <p>W przypadku stosowania powyższych produktów istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W celu zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia ważne jest nieprzekraczanie przez lekarzy i chorych zalecanych dawek tych preparatów.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
AICE 2014	<p>Indukcja immunotolerancji poprzez regularne, przedłużone, często wysokie dawki podawanego FVIII jest jedynym terapeutycznym podejściem, gdzie udowodniono eradykację lub zmniejszenie aktywności neutralizujących inhibitorów i przywrócenie efektywności leczenia zastępczego czynnikiem VIII. ITI jest zalecana u wszystkich chorych z ciężką hemofilią A i z wysoką odpowiedzią inhibitorów.</p> <p>U chorych z wysokim mianem inhibitora (>5 BU/ml) podczas leczenia, jedyną zalecaną opcją terapeutyczną stanowią czynniki krzepnięcia omijające inhibitor: APCC i rekombinowany czynnik VIIa. Wybór czynnika opiera się na indywidualnej klinicznej odpowiedzi wraz z rozważeniem przeprowadzenia leczenia domowego.</p> <p>U chorych z łagodną hemofilią powikłaną inhibitorem, dobrze odpowiadających na to leczenie, w celu zmniejszenia liczby ekspozycji na koncentraty FVIII, zaleca się stosowanie DDAVP.</p>		
BCSH 2012	<p>ITI zaleca się u chorych z ciężką hemofilią A i utrzymującym się występowaniem inhibitora, który interferuje z leczeniem profilaktycznym standardowymi dawkami FVIII. Indukcja immunotolerancji powinna być rozpoczęta jak najszybciej po potwierdzeniu występowania inhibitora i kiedy jego miano wynosi <10 BU/ml. (Rekomendacja 1B)</p> <p>W przypadku niewystarczającej redukcji miana inhibitora (≤20% w ciągu 6 miesięcy), powinno się rozważyć terapię alternatywną (zwiększenie dawki FVIII, rozpoczęcie terapii osoczo pochodnym FVIII, leczenie immunosupresyjne rytuksymabem lub przerwanie leczenia ITI). Jeśli brak jest adekwatnej odpowiedzi w ciągu sześciu miesięcy po zastosowaniu II linii terapii nie należy kontynuować indukcji immunotolerancji. (Rekomendacja 2C)</p> <p>Jeśli leczenie profilaktyczne jest zalecane, chorzy oczekujący na ITI, powinni być leczeni rekombinowanym czynnikiem VIIa. (Rekomendacja 2C)</p> <p>U chorych z łagodną/umiarkowaną hemofilią A i występowaniem inhibitora, próba doraźnego leczenia powinna poprzedzać rozważenie ITI (współczynnik odpowiedzi klinicznej jest niski w tej grupie). (Rekomendacja 1C).</p>		
WFH 2012	<p>U chorych z ciężką hemofilią A eradykacja inhibitorów jest często możliwa przez wywołanie tolerancji układu odpornościowego (terapia ITI). (Poziom 2)</p> <p>Przed ITI u chorych z wysokim mianem inhibitora należy unikać podawania czynnika VIII, aby umożliwić spadek miana inhibitora i uniknąć ciągłej odpowiedzi pamięci immunologicznej. Możliwe jest rozwinięcie odpowiedzi anamnestycznej u chorych po kontakcie z nieaktywnymi cząsteczkami czynnika VIII w APCC. (Poziom 2)</p> <p>Nie istnieje optymalny schemat stosowania ITI (rodzaj czynnika i dawka).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce*
	Terapia	Populacja	
PHTIT 2008	<p>U chorych z ciężką hemofilią A silnie odpowiadających na bodziec antygenowy próba wywołania tolerancji immunologicznej powinna być podjęta jak najszybciej po wykryciu inhibitora i najlepiej przy mianie inhibitora <10 BU/ml.</p> <p>U dzieci z ciężką hemofilią A i niskim mianem inhibitora, które słabo reagują na bodziec antygenowy, należy podjąć próbę wywołania immunotolerancji jeśli inhibitor utrzymuje się >6 miesięcy.</p> <p>Sugerowane dawkowanie FVIII, to 200 j.m./kg/dzień. Po uzyskaniu immunotolerancji, koncentrat FVIII stosuje się w dawkach profilaktycznych co najmniej przez kolejne 6–12 miesięcy. Duże dawki koncentratu FVIII należy rozważyć u chorych słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora <5 BU/ml).</p> <p>W celu zapobiegania krwawieniom w okresie wywoływania immunotolerancji u chorych na ciężką hemofilię A, można rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia APCC i/lub rVIIa. Koncentrat rVIIa jest preferowany u chorych oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej immunotolerancję, a także u chorych, u których wstrzyknięcie APCC wywołuje odpowiedź anamnesticzną. Antyfibrynolityki podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rVIIa, ale należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych preparatów z APCC (ryzyko powikłań zakrzepowych).</p>		

*na podstawie Obwieszczenia *Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.* (zwane dalej *Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.*) [26] oraz odpowiednich aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne BCSH 2012 [60]:

Poziomy rekomendacji:

- 1 – silna rekomendacja oparta na pewnej opinii ekspertów świadczącej o istnieniu lub braku korzyści, przeważając nad ryzykiem i ograniczeniami;
- 2 – słaba rekomendacja oparta na opinii ekspertów potwierdzających zrównoważone korzyści, ryzyko oraz ograniczenia terapii lub gdy istnieją znaczące niepewności w odniesieniu do wielkości korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

B – dowody o umiarkowanej sile; dalsze badania mogą mieć prawdopodobny wpływ na pewność w odniesieniu do oszacowanego efektu i mogą wpłynąć na zmianę opinii

C – dowody o niskiej sile; dalsze badania prawdopodobnie mogą mieć silny wpływ na pewność w odniesieniu do oszacowanego efektu oraz na zmianę opinii

Wytyczne WFH 2012 (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):

- 1 – rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku
- 2 – rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem
- 3 – rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne
- 4 – rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi
- 5 – rekomendacja wydana w oparciu o wnioskowanie dedukcyjne (oparte na mechanizmie działania)

3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ lub opinii wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w celu zapobiegania krwawieniom u chorych na hemofilię A. Łącznie odnaleziono 9 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Elocta [®]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [51]
Czynniki krzepnięcia w ramach Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016a [49]
Czynniki krzepnięcia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016b [50]
Nuwiq [®]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015a[52]
NovoEight [®]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015b [53]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [57]
Recombinate [®]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012a [54]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012b [55]
Czynniki krzepnięcia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018	Opinia Prezesa AOTMiT	2011 [48]

Na stronie AOTMiT odnaleziono pięć rekomendacji Prezesa AOTMiT wydanych dla produktów leczniczych: Nuwiq[®] (simoktokogu alfa), NovoEight[®] (turoktokogu alfa), Recombinate[®] (oktokogu alfa) oraz Elocta[®] (efmoroktokogu alfa).

Dwie rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT są pozytywne. Dotyczą one produktów leczniczych Recombinate[®] (EAN 5909990083398 oraz EAN 5909990736997). Preparaty lecznicze Elocta[®], NovoEight[®] oraz Nuwiq[®] otrzymały negatywne rekomendacje ze względu na brak udowodnionej skuteczności klinicznej (w przypadku efmoroktokogu alfa oraz simoktokogu alfa – również opłacalności). Należy jednak zauważyć, że Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywne stanowisko dla stosowania produktu leczniczego NovoEight[®] we

⁹ W tym również stanowiska (w przypadku braku rekomendacji lub odmiennego stanowiska/opinii względem rekomendacji)

wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem dalszego obniżenia ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.

Ponadto warto zwrócić uwagę, że wszystkie wymienione wyżej leki (z wyjątkiem preparatu Elocta[®]) zostały ostatecznie włączone na listę leków refundowanych jako leki stosowane w ramach Programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.

Dodatkowo odnaleziono 2 pozytywne opinie wydane przez Radę Przejrzystości w 2016 roku oraz 1 pozytywną opinię wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2011 roku. Opinia z 2011 roku dotyczyła zasadności utworzenia *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018* jako kontynuacji *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011*. Natomiast obie opinie z 2016 roku odnosiły się do dawkowania koncentratów krzepnięcia, w tym do konieczności jego zindywidualizowania w zależności od wieku, masy ciała, indywidualnej farmakokinetyki działania podanych czynników, cech charakterologicznych chorego i związanego z tym trybu życia, a także wskazywały na udowodnioną wyższą skuteczność schematów o wyższym dawkowaniu względem schematów niskodawkowych. Pierwsza opinia dotyczyła czynników krzepnięcia stosowanych w ramach Programu lekowego *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, natomiast druga opinia dotyczyła czynników krzepnięcia stosowanych w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska/ opinii	Populacja	Uzasadnienie
Rekomendacje Prezesa AOTMiT				
Elocta [®]	Prezes AOTMiT 2017	Negatywna	Chorzy na hemofilię A do ukończenia 18. roku życia	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych leku Elocta[®] (efmoroktokog alfa) jest niezasadne.</p> <p>Brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących profil farmakokinetyczny wnioskowanej interwencji z komparatorem – rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, a na podstawie opublikowanych danych przedstawionych przez Wnioskodawcę, nie można zweryfikować istotnej statystycznie przewagi leku Elocta[®] nad rFVIII w odniesieniu do dłuższego okresu półtrwania leku Elocta[®]. Nie można też zweryfikować wyników dotyczących średnich okresów półtrwania z badania <i>Kids A-LONG</i> ze względu na brak wartości okresu półtrwania dla rFVIII.</p> <p>Nie odnaleziono badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego lub pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji (efmoroktokogu alfa) z wybranym komparatorem (oktokogiem alfa) w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Należy zaznaczyć, że wykorzystane w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa badania, głównie III fazy, odnoszą się do szerszej populacji niż wnioskowana oraz krótszego okresu obserwacji niż czas leczenia przewidywany w projekcie wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi w analizie wpływu na budżet założeniami wnioskodawcy o zmniejszonym zużyciu czynnika VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramach programu względem standardowych czynników VIII krzepnięcia, całkowity roczny koszt stosowania produktu Elocta[®], będzie równy kosztom stosowania preparatu Advate[®].</p> <p>Biorąc pod uwagę niższą cenę preparatu wybranego w ramach przetargu z dnia 27 kwietnia 2016 r. (preparat NovoEight[®]) względem ceny preparatu Advate[®], należy podkreślić, że różnica w kosztach stosowania wnioskowanej technologii z kosztami stosowania nowego komparatora jest jeszcze większa.</p> <p>W Stanowisku Rady Przejrzystości, zaznaczono, iż w opinii wielu agencji HTA (Francja, Szwecja, Niemcy) wartość dodana tej technologii jest mała. Można się ponadto spodziewać wprowadzenia do terapii innych form cz. VIII o znacząco dłuższym okresie półtrwania, a do tego czasu leczyć chorych na hemofilię w dotychczas przyjęty sposób, modyfikując odstępy między podaniem cz.VIII [56].</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska/ opinii	Populacja	Uzasadnienie
Nuwiq [®]	Prezes AOTMiT 2015b	Negatywna	Chorzy na hemofilię A do ukończenia 26. roku życia	<p>Prezes Agencji nie uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego simoktokogu alfa z poziomem odpłatności dla chorego: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66).</p> <p>Jako powód podaje brak klinicznego i ekonomicznego uzasadnienia dla objęcia refundacją simoktokogu alfa we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.</p> <p>Jedynie badanie dla populacji chorych wcześniej nieleczonych (<i>GENA-05</i>) jest w toku (realizowane jest także w polskim ośrodku), a jego zakończenie zaplanowano na koniec 2018 roku. Wobec skąpych danych wstępnych, pochodzących z abstraktu konferencyjnego, niemożliwa jest ocena skuteczności leku i jego profilu bezpieczeństwa w populacji zgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją. Dodatkowo, autorzy przeglądu <i>Kessler 2015</i> wskazują, że obecnie brak jest badań testujących skuteczność i bezpieczeństwo ludzkich rFVIII w populacji chorych wcześniej nieleczonych i do czasu przedstawienia wyników takiego badania przeprowadzonego w grupie co najmniej 50 chorych, rejestracja leku w populacji wcześniej nieleczonych powinna być wykluczona. Wobec powyższego, tym bardziej objęcie refundacją wnioskowanego leku w tej populacji wydaje się nieuzasadnione. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Zaś badania jakie zostały dotychczas przeprowadzone i zakończone dotyczą wyłącznie populacji chorych uprzednio leczonych VIII czynnikiem krzepnięcia (zarówno rekombinowanym jak i osoczopochodnym), czyli niezgodnej z wnioskowaną do objęcia refundacją w ramach profilaktyki pierwotnej.</p> <p>Ponadto ocena ekonomiczna i wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę może nie przedstawiać realnych wydatków z tytułu refundacji wnioskowanej technologii medycznej. W analizach zrównuje się cenę leku Nuwiq[®] z ceną leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej, do której wnioskowany lek miałby zostać zakwalifikowany, aby wykazać neutralny wpływ na koszty terapii z perspektywy płatnika publicznego, co jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych, ale jednocześnie wskazać należy, że komparatorem dla leku Nuwiq[®] jest lek, którego koszt terapii jest niższy od podstawy limitu finansowania, w związku z czym można wnioskować, że zastąpienie realnego komparatora spowoduje wzrost kosztów leczenia.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska/ opinii	Populacja	Uzasadnienie
NovoEight®	Prezes AOTMiT 2015a	Negatywna	Chorzy na hemofilię A do ukończenia 26. roku życia	<p>Prezes Agencji nie uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego turoktokogu alfa z poziomem odpłatności dla chorego: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26. roku życia” (ICD-10 D66).</p> <p>W uzasadnieniu podkreśla, że na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można wnioskować o skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji chorych nowozdiagnozowanych wcześniej nieleczonych, ponieważ wszystkie dostępne badania zostały przeprowadzone w populacji chorych wcześniej leczonych, czyli w populacji innej niż opisana we wnioskowanym programie lekowym. Równocześnie zauważa, że terapia może być rozważana u chorych, którzy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia.</p> <p>Ocena ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet wskazują na możliwość obniżenia kosztów terapii turoktokogiem. Jednak niemniej kluczowe jest potwierdzenie skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W chwili obecnej chorzy z hemofilią A nowozdiagnozowani, wcześniej nieleczeni mają zapewniony dostęp do profilaktyki pierwotnej oktokogiem alfa – innym rekombinowanym czynnikiem VIII krzepnięcia. Badanie skuteczności klinicznej turoktokogu alfa w populacji nowozdiagnozowanych wcześniej nieleczonych chorych z hemofilią A jest w chwili obecnej w fazie rekrutacji, a zgodnie ze statusem tego badania w bazie clinicaltrials.gov, rekrutację do tego badania prowadzi także jeden z bydgoskich ośrodków.</p>
	Rada Przejrzystości AOTMiT 2015	Pozytywne warunkowe	Chorzy na hemofilię A do ukończenia 26. roku życia	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26. roku życia (ICD-10 D66)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 (<i>factor VIII coagulationis humanus recombinate</i>) i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje o dalsze obniżenie ceny leku w taki sposób, aby koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego był niższy od komparatora.</p> <p>Słabej jakości dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu rekombinowanego III generacji z komparatorem tej samej generacji. W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się, że w porównaniu z komparatorami, stosowanie turoktokogu alfa nie przynosi chorym dodatkowych korzyści związanych z poprawą jakości życia, ale jednocześnie nie wpływa na ich pogorszenie. Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych, przy zastosowaniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, terapia turoktokogiem alfa nie spowoduje spadku wydatków dla płatnika publicznego i chorego.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska/ opinii	Populacja	Uzasadnienie
Recombinate [®]	Prezes AOTMiT 2012a i 2012b	Pozytywna	Chorzy na hemofilię A do ukończenia 18. roku życia	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego oktokogu alfa (kod EAN 5909990083398 oraz EAN 5909990736997) w ramach proponowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.</p> <p>Zgodnie z opinią Prezesa Agencji, rekomendacja finansowania produktu leczniczego Recombinate[®], w kategorii odpłatności dla chorego: bezpłatny, nastąpi jedynie w wypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Objęcie oktokogu alfa refundacją w ramach programu lekowego umożliwi chorym dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej, a w przypadku wdrożenia proponowanych instrumentów podziału ryzyka, uwzględniając informacje zawarte w analizie minimalizacji kosztów w porównaniu do preparatów Octanate[®], Kogenate FS[®] oraz Advate[®], przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ).</p>
Opinie Rady Przejrzystości AOTMiT				
Czynniki krzepnięcia w ramach Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	Rada Przejrzystości AOTMiT 2016a	Pozytywna	Chorzy na hemofilię do ukończenia 18. roku życia	<p>Rada opiniuje pozytywnie zapisy programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Rada stwierdza na podstawie dostępnych dowodów naukowych, że zaproponowane w programie schematy dawkowania czynników krzepnięcia spełniają kryteria efektywności klinicznej i kosztowej, z uwzględnieniem jednocześnie niezbędnej indywidualizacji procesu zapobiegania i leczenia krwawień w przebiegu hemofilii A i B u dzieci.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Problem zdrowotny jest znany i dobrze zdefiniowany. Populacja chorych i liczba wykonywanych u nich świadczeń w ramach wspomnianego programu lekowego jest dokładnie określona na podstawie danych sprawozdawczych posiadanych przez płatnika publicznego oraz dzięki rejestracji Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Program lekowy wpisuje się w założenia Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. W dostępnych doniesieniach naukowych oraz opiniach ekspertów dominuje pogląd o koniecznym zindywidualizowaniu dawkowania czynników krzepnięcia zależnie od wieku, masy ciała, indywidualnej farmakokinetyki działania podanych czynników, cech charakterologicznych dziecka i związanego z tym trybu życia. Chorzy wymagają stałej obserwacji i indywidualnego dostosowywania dawek zależnie od potrzeb. W związku z różnicą kosztu stosowania osoczo pochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia, koszty leczenia dzieci w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą się różnić kilkunastokrotnie. Istnieją dowody naukowe, że stosowanie wyższych dawek czynników krzepnięcia w istotny sposób zmniejsza ryzyko krwawień dostawowych, a tym samym mniejsze jest ryzyko uszkodzeń stawów wpływających na jakość życia.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska/ opinii	Populacja	Uzasadnienie
<p>Czynniki krzepnięcia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</p>	<p>Rada Przejrzystości AOTMiT 2016b</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na hemofilię</p>	<p>Rada opiniuje pozytywnie technologię medyczną „Czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A i B oraz pokrewnych skaz krwotocznych” w ramach <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018</i>.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W Polsce choruje obecnie na hemofilię A i B odpowiednio 2 263 i 1 394 chorych. Dowody naukowe wskazują na dużą skuteczność kliniczną i praktyczną koncentratów czynników krzepnięcia oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia (znacznie droższe).</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma uniwersalnego sposobu dawkowania preparatów czynników krzepnięcia i podkreślają potrzebę indywidualizowania terapii i dostosowania jej do każdego chorego. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne powołuje się na zaktualizowane w 2016 r. wytyczne PTHiT, które wskazują możliwe schematy dawkowania czynników krzepnięcia krwi w oparciu o dowody naukowe.</p> <p>Leczenie koncentratami czynników krzepnięcia jest skuteczne i bezpieczne. Z uwagi na bardzo wysoki koszt preparatów rekombinowanych należy preferować preparaty krwiopochodne, ograniczając stosowanie czynników rekombinowanych do sytuacji wyjątkowych, takich jak alergja.</p>
	<p>Prezes AOTMiT 2011</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na hemofilię</p>	<p>Prezes wyraża pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „<i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018</i>”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („<i>Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011</i>”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018.</p> <p>Program doprowadzi do utworzenia „ośrodków leczenia hemofilii” osobno dla osób dorosłych i dzieci, na terenie każdego województwa, w oparciu o infrastrukturę ośrodków hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej. Program zostawia otwartą (poza wybranymi sytuacjami) sprawę technologii, którą mają być wytwarzane czynniki kupowane w ramach programu.</p> <p>Program jest komplementarny do programu Narodowego Funduszu Zdrowia i został przygotowany w taki sposób aby uniknąć podwójnego finansowania, jednocześnie zabezpieczając wszystkie grupy chorych.</p>

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.6.3.1. Program Lekowy

Obecnie w Polsce leczenie profilaktyczne krwawień u chorych na hemofilię A stosuje się w ramach Programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* jedynie w populacji pediatrycznej (do 18. roku życia).

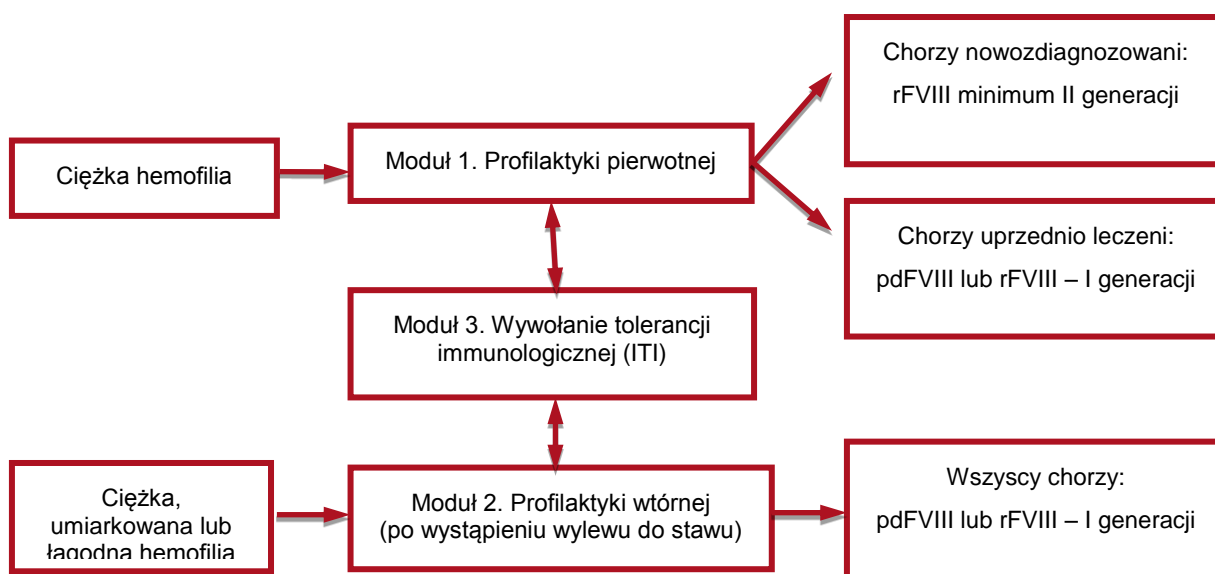
W przypadku chorych uprzednio nieleczonych, nowozdiagnozowanych (PUP, ang. *previously untreated patients*) stosuje się profilaktykę pierwotną wyłącznie w ciężkiej postaci choroby. Chorzy wcześniej leczeni (PTP, ang. *previously treated patients*) mogą kwalifikować się do programu lekowego do profilaktyki pierwotnej, w ramach zachowania ciągłości leczenia (chorzy z ciężką hemofilią) oraz do profilaktyki wtórnej (chorzy po wystąpieniu wylewu do stawów, niezależnie od ciężkości choroby).

W ramach omawianego programu lekowego wyróżnia się 3 moduły, dotyczące 3 grup chorych, których sposób leczenia rozpatrywany jest oddzielnie.

Szczegółowy schemat *Programu lekowego* (część dotycząca hemofilii A) zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 1

Populacja chorych w aktualnym Programie lekowym: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* wraz z opcjami terapeutycznymi finansowanymi dla wyróżnionych grup – część dotycząca hemofilii A



Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż w ramach aktualnego *Programu lekowego* finansowanymi opcjami terapeutycznymi są osoczopochodne czynniki krzepnięcia oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia pierwszej generacji (chorzy uprzednio leczeni) lub rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej drugiej generacji (nowozdiagnozowani chorzy wcześniej nieleczeni). *Program lekowy nie odnosi się do konkretnych preparatów ww. czynników, a jedynie do ich pochodzenia oraz stopnia oczyszczenia.*

Warto zwrócić uwagę na informację odnanioną w dokumencie wydanym przez PSCH w 2011 roku, z której wynika, iż organizacja ta **od dawna stara się, by program leczenia profilaktycznego dzieci i młodzieży do 18. roku życia został przedłużony do ukończenia 26. roku życia**, po to, by młodzi ludzie mieli możliwość ukończenia studiów i wejścia w dorosłe życie z zabezpieczeniem postępowania profilaktycznego [29].

Z informacji zawartych w opracowaniu prof. Magdaleny Łętowskiej z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii wynika, iż w ramach aktualnego *Programu lekowego* w 2015 roku pdFVIII podawano 219 chorym, a rFVIII jedynie 59 chorym dzieciom [24].

Szczegóły dotyczące programu lekowego znajdują się w załączniku 9.1. (Tabela 17).

3.6.3.2. Narodowy Program Zdrowotny leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018

Aktualnie w Polsce funkcjonuje *Narodowy Program Zdrowotny leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018* [25], będący kontynuacją *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011*. Głównym celem programu jest podniesienie standardów leczenia chorych poprzez usprawnienie kompleksowej, wielospecjalistycznej opieki nad nimi oraz optymalizację leczenia.

Wśród celów szczegółowych odnoszących się ściśle do terapii, wymienia się:

- ⊕ zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne niepowikłane krążącym antykoagulantem – inhibitorem:
 - ⊕ **na wtórną profilaktykę dorosłych ze skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu** (co najmniej 1 krwawienie w miesiącu lub co najmniej 3 krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy, lub przebyte samoistnego

-
- krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego), od roku 2014;
- ⊗ **do leczenia krwawień**, w tym w warunkach domowych (od roku 2012);
 - ⊗ **do przeprowadzania zabiegów operacyjnych** (od roku 2012);
 - ⊗ **do leczenia krwawień koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia u dzieci**, które nie otrzymywały wcześniej preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach *Programu lekowego* oraz włączanie nowych dzieci do leczenia, na tych samych zasadach, niezależnie od ciężkości hemofilii (od roku 2012).
- ⊗ zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powikłane krążącym antykoagulantem – inhibitorem:
- ⊗ **na wtórną profilaktykę u chorych ze skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu** (co najmniej 1 krwawienie w miesiącu lub co najmniej 3 krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy, lub przebiecie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego), od roku 2016;
 - ⊗ **do terapii ITI u wszystkich chorych na hemofilię** i pokrewne skazy krwotoczne powikłane krążącym antykoagulantem, którzy zostaną wskazani przez zespół kwalifikujący do terapii immunotolerancji (od roku 2013);
 - ⊗ **do leczenia krwawień**, w tym w warunkach domowych (od roku 2012);
 - ⊗ **do przeprowadzania zabiegów operacyjnych** (od roku 2012);
 - ⊗ **zapewnienie stosowania w terapii ITI koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia dzieciom**, które wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach *Programu lekowego*, a stosowały w terapii na żądanie koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia (od roku 2012);
- ⊗ **wprowadzenie desmopresyny do profilaktyki i leczenia krwawień** (epizod krwotoczny lub planowany zabieg chirurgiczny) **u chorych na łagodną hemofilię A**, przy braku przeciwwskazań bezwzględnych, którymi są: objawy nietolerancji desmopresyny, okres połogu, choroba niedokrwienna serca czy powikłania zakrzepowo-zatorowe (od roku 2012).
-

Wyżej opisany *Narodowy Program Zdrowotny* zapewnia chorym w Polsce leczenie krwawień (leczenie na żądanie), w tym w warunkach domowych oraz umożliwia choremu bezpieczne przygotowanie do zabiegów operacyjnych, uwzględnia prowadzenie wtórnej profilaktyki krwawień u dorosłych chorych na hemofilię o ciężkim przebiegu (od 2014 roku), a także zapewnienia od 2016 roku profilaktykę wtórną u chorych z inhibitorem (ciężki przebieg hemofilii) oraz od 2013 roku leczenia ITI u wszystkich chorych powikłanych krążącym inhibitorem (niezależnie od wieku). Ponadto od 2012 roku wprowadzona została desmopresyna w ramach profilaktyki i leczenia chorych na łagodną hemofilię A.

Z informacji zawartych w opracowaniu prof. Magdaleny Łętowskiej wynika, iż w ramach aktualnego *Narodowego Programu Zdrowotnego* w 2015 roku FVIII (rFVIII lub pdFVIII) profilaktycznie podawano 219 dorosłym chorym [24].

Z kolei, jak wynika z raportu przeprowadzonego przez WFH, udział w rynku rFVIII w 2013 roku w Polsce wynosił 3% [45]. Stąd też należy stwierdzić, iż obecnie zdecydowanie częściej stosuje się u chorych czynniki osoczopochodne.

3.7. Wybór populacji docelowej

Wskazania do stosowania moroktokogu alfa, określone na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* [5] obejmują leczenie i zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII).

Zgodnie ze składanym wnioskiem refundacyjnym, celem analizy jest ocena skuteczności profilaktyki krwawień z wykorzystaniem BDDrFVIII u dzieci oraz dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A.

Aktualnie w programie lekowym *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia finansowane jest jedynie u chorych do 18. roku życia. Wnioskowanym sposobem finansowania moroktokogu alfa w analizowanym wskazaniu jest zmieniona wersja Programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*, polegająca na modyfikacji ograniczenia wiekowego i udostępnienie w jednolity sposób leczenia profilaktycznego chorym na Hemofilię A szerszej grupie osób: do ukończenia 26. roku życia – opis wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w tabeli w załączniku 9.2. (Tabela 18). Warto zwrócić uwagę (tak jak wspomniano w poprzednim rozdziale 3.6.3.1), iż PSCH od dawna stara się, by program leczenia profilaktycznego dzieci i młodzieży do 18. roku życia

został przedłużony do ukończenia 26. roku życia, w takim celu by młodzi ludzie mieli możliwość ukończenia studiów i wejścia w dorosłe życie z zabezpieczeniem w postaci postępowania profilaktycznego [29].

Biorąc pod uwagę powyższe, odpowiednim będzie przedstawienie wyników analizy w podziale na grupy wiekowe:

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

Oszacowanie populacji docelowej

Szczegółowy opis dotyczący oszacowania populacji docelowej został przedstawiony w rozdziale 3.5. Jak wynika z dostępnych danych, minimalną liczbą osób z hemofilią A, obecnie poddanych profilaktyce krwawień w Polsce jest 497 chorych, jednakże biorąc pod uwagę zmieniające się standardy postępowania, można zakładać, że liczba chorych stosujących profilaktykę w kolejnych latach stopniowo wzrośnie jednak najprawdopodobniej nie obejmie całej populacji chorych na ciężką hemofilię.

4. Interwencja – moroktokog alfa

Produkt leczniczy ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) należy do grupy rekombinowanych czynników VIII – III generacji. Produkt ReFacto[®], będący czynnikiem II generacji został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 kwietnia 1999 roku. Natomiast w lutym 2009 r., w procesie wytwarzania leku ReFacto[®] wprowadzono szereg zmian, w tym zaprzestanie stosowania w procesie produkcyjnym białka albuminy, wytwarzanego z ludzkiej krwi, tak aby wyeliminować jakiegokolwiek zewnątrzpochodne białko ludzkie lub zwierzęce z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formulacji. Nazwę handlową leku zmieniono na ReFacto AF[®] – lek stosowany w Europie oraz Xyntha[®] – lek stosowany poza Europą. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Limited. ReFacto AF[®] dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawkach 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. lub 3000 j.m. [5, 20].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego ReFacto AF[®]

Kod ATC	B02BD02 – leki przeciwkrwotoczne, przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia krwi VIII
Działanie leku	ReFacto AF [®] zawiera pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (moroktokog alfa), otrzymywany technologią rekombinowanego DNA z komórek jajnika chomika chińskiego. W procesie wytwarzania wyeliminowano jakiegokolwiek zewnątrzpochodne białka ludzkie lub zwierzęce z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formulacji. BDDrFVIII ma funkcjonalne cechy porównywalne do cech endogennego czynnika VIII. Czynnik VIII podany w infuzji choremu na hemofilię wiąże się z obecnym w krwioobiegu chorego vWF. Zastosowanie terapii substytucyjnej powoduje wzrost stężenia czynnika VIII w osoczu, co umożliwi czasowe zmniejszenie niedoboru czynnika i zapobiega skłonnościom do krwawienia.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy ReFacto AF [®] jest zarejestrowany w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII) w każdym wieku. Produkt ReFacto AF [®] może być stosowany u dorosłych i dzieci w każdym wieku, w tym także u noworodków.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Profilaktyka:</u></p> <p>W długotrwałym zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką hemofilią A, zwykle podaje się 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, w odstępach od 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych chorych, konieczne może być zastosowanie krótszych odstępów między podawaniem produktu lub większych dawek.</p> <p><u>Leczenie doraźne:</u></p> <p>Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego chorego. Podawane dawki powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej chorego. Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na wynikach wcześniejszych badań wskazujących, że wstrzyknięcie 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:</p> <p>Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost stężenia czynnika VIII (% lub j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl), gdzie 0,5 j.m./kg na j.m./dl przedstawia odwrotność przyrostu odzysku ogólnie obserwowanego po podaniu czynnika VIII.</p> <p>Ilość podawanego produktu oraz częstość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną. Należy pamiętać, że w przypadku niektórych krwawień oraz przeprowadzania zabiegów chirurgicznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spadać poniżej wymaganych wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej – 20-40% lub j.m./dl; ⊗ bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak – 30-60% lub j.m./dl; ⊗ krwawienia zagrażające życiu – 60-100% lub j.m./dl; ⊗ mniejsze zabiegi chirurgiczne w tym usuwanie zębów – 30-60% lub j.m./dl; ⊗ duże zabiegi chirurgiczne – 80-100% lub j.m./dl (przed i po zabiegu). <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>W przypadku leczenia młodszych dzieci (w wieku poniżej 6 lat), należy rozważyć możliwość podania większej dawki niż stosowana u dorosłych i starszych dzieci.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt ReFacto AF[®] jest podawany w postaci kilkuminutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w roztworze chlorku sodu</p>

	<p>do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (zawarty w zestawie). Szybkość podawania trzeba uzależnić od poziomu komfortu chorego.</p> <p>Aktywność produktu jest określana przy użyciu testu chromogenego zgodnie z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność leku ReFacto AF[®] wynosi 7 600-13 800 j.m./mg białka.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach zmienionego Programu lekowego <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)</i> – opis wnioskowanego programu lekowego znajduje się w załączniku 9.2. (Tabela 18).</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowo opisane w rozdziale 3.6.1) <u>nie ograniczają czasu stosowania FVIII</u>. Zwracają uwagę, iż przerwanie regularnego podawania koncentratu FVIII <u>można rozważyć z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej jedynie u chorych z łagodną postacią hemofilii</u>, u których nie występują <u>żadne</u> samoistne krwawienia (w tym przypadku zaleca się okresową profilaktykę krwawień) (NHC 2015, AICE 2014, PTHiT 2016).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii typu A.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi</p>	<p>Chorzy powinni być poinformowani o wczesnych przedmiotowych objawach nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego ReFacto AF[®] do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Podczas leczenia zaleca się dokonywanie odpowiedniego oznaczania aktywności czynnika VIII, w celu dostosowania dawki i częstości powtarzania infuzji. Poszczególni chorzy mogą różnić się reakcją na leczenie czynnikiem VIII, osiągając różne stopnie odzysku w warunkach <i>in vivo</i> i różne okresy półtrwania. Może zająć konieczność dostosowania dawkowania ustalonego na podstawie masy ciała w przypadku chorych z niedowagą lub nadwagą. Szczególnie w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ścisłe monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań układu krzepnięcia (oznaczeń aktywności czynnika VIII).</p> <p>Do kontrolowania aktywności czynnika VIII u chorych podczas leczenia produktem ReFacto AF[®] zaleca się stosowanie metody z użyciem substratu chromogenego. W przypadku stosowania jednoetapowego testu krzepnięcia <i>in vitro</i> na bazie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) do określania aktywności czynnika VIII w próbkach krwi od chorych, wyniki aktywności czynnika VIII w osoczu mogą być znacząco zmienione poprzez zarówno typ odczynnika APTT, jak i standard odniesienia zastosowany w oznaczeniu. Mogą też wystąpić znaczące rozbieżności między wynikiem jednoetapowego testu krzepnięcia na bazie APTT, a wynikiem testu z zastosowaniem metody substratu chromogenego. W przypadku jednoetapowego testu krzepnięcia typowe jest uzyskiwanie wartości 20-50% niższych, niż w przypadku metody z użyciem substratu chromogenego. Standard laboratoryjny ReFacto AF[®] może być zastosowany w celu korekty tych rozbieżności. Jest to istotne zwłaszcza przy zmianie laboratorium lub stosowanego odczynnika.</p> <p>Z uwagi na ryzyko wystąpienia inhibitora po każdej zmianie produktu leczniczego, zaleca się ścisłą obserwację wszystkich chorych pod kątem wytworzenia się inhibitorów.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia moroktokogiem alfa zalicza się: wystąpienie inhibitora czynnika VIII (ICD-10: D68.8), ból głowy (ICD-10:R51), kaszel (ICD-10:R05), ból stawów (ICD-10:M25.5) oraz gorączkę (ICD-10:R50).</p>
<p>Uwagi szczególne</p>	<p>Poza Unią Europejską do obrotu dopuszczony jest inny produkt zawierający moroktokog alfa o odmiennej aktywności – lek Xyntha[®]. Jego aktywność</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>określana jest za pomocą standardu wytwarzania Światowej Organizacji Zdrowia z użyciem jednoetapowego testu krzepnięcia.</p> <p>Z uwagi na różne metody oznaczania aktywności, 1 j.m. produktu Xyntha[®] (kalibracja metodą jednoetapowego testu krzepnięcia) odpowiada w przybliżeniu 1,38 j.m. produktu ReFacto AF[®] (kalibracja metodą substratu chromogennego (CS, ang. <i>chromogenic substrate</i>)).</p>
	<p>W roku 2009, w procesie wytwarzania leku ReFacto[®] wprowadzono zmiany w celu wyeliminowania jakiegokolwiek zewnątrzpo pochodnego białka ludzkiego lub zwierzęcego z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formulacji. Nazwę handlową leku zmieniono na ReFacto AF[®].</p> <p>Na podstawie oceny farmakokinetycznej, stwierdzono biorównoważność obu form moroktokogu alfa – stosunek średnich geometrycznych parametrów tj. AUC_∞ (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności, ang. <i>area under the curve, from time 0 to infinity</i>), mieściły się w przedziale biorównoważności 80-125%, przy 90-procentowym przedziale ufności.</p>
	<p>Obecnie moroktokog alfa nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]* [5] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.* [26]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania moroktokogu alfa

4.1.1. Rekomendacje i opinie AOTMiT

Wszystkie rekomendacje i opinie wydane przez AOTMiT dotyczące preparatów stosowanych w populacji docelowej (w tym dla moroktokogu alfa) zostały szczegółowo opisane w rozdziale powyżej (Rozdział 3.6.2).

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁰ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje.

Lek	Organizacja ¹¹	Rok wydania
ReFacto [®]	HAS	2003 [62]
Xyntha [®]	UnitedHealthcare	2017 [68]

Odnaleziona pozytywna rekomendacja została wydana przez HAS w 2003 roku, i dotyczy finansowania leku ReFacto[®] w zapobieganiu i leczeniu krwawień u chorych z hemofilią A.

¹⁰ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹¹ HAS – fr. *Haute Autorité de Santé*; francuska agencja oceny technologii medycznych

W trakcie przeszukiwania odnaleziono także rekomendacje wydane przez *UnitedHealthcare* z 2017 roku, dotyczącą preparatu Xyntha[®] stosowanego m.in. w zapobieganiu krwawień u chorych z hemofilią A. Organizacja ta zaleca podawanie tego leku w grupie chorych, u których uprzednio wykazano brak skuteczności lub nadwrażliwość na 3 inne preparaty rFVIII (spośród preparatów: Kogenate FS[®], Kovaltry[®], NovoEight[®], Nuwiq[®]).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionej rekomendacji.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Moroktokog alfa	HAS 2003	Pozytywna	Lek ReFacto [®] jest rekomendowany w leczeniu i zapobieganiu krwawień u chorych z hemofilią A i wydawany: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w pierwszych 6 miesiącach w ramach początkowego leczenia szpitalnego; ⊗ przez apteki przyszpitalne do użytku wewnętrznego. 	Moroktokog alfa stanowi lek pierwszego wyboru o udowodnionej skuteczności i uznanym profilu bezpieczeństwa.
	UnitedHealthcare 2017	Pozytywna	Lek Xyntha [®] jest rekomendowany w zapobieganiu krwawień oraz w przypadku interwencji chirurgicznych lub inwazyjnych zabiegów u chorych z hemofilią A stosujących lub niestosujących obecnie tego preparatu, w przypadku wykazania nieskuteczności lub nadwrażliwości na leczenie 3 z wymienionych preparatów – Kogenate FS [®] , Kovaltry [®] , NovoEight [®] , Nuwiq [®] .	Zastosowanie preparatu Xyntha [®] jest konieczne i medycznie uzasadnione w leczeniu chorych z hemofilią A.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia*

żywnościowej oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) [42] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Według najnowszych wytycznych klinicznych (AHCDO z 2016 r., MASAC i NHC z 2015 r., AICE z 2014 r., BCSH, WFH z 2012 r. oraz PTHiT z 2016 r.), leczenie profilaktyczne z wyboru powinno opierać się na systematycznym podawaniu czynników krzepnięcia VIII. Ze względu na zagrożenie zarażeniem wirusami od dawcy przez podawanie czynników osoczopochodnych (przede wszystkim wirusami bez otoczki lipidowej, tj. parwowirus B19 oraz wirus zapalenia wątroby typu A), preferowany jest wybór rekombinowanych czynników krzepnięcia.

Dodatkowo, w grupie chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią hemofilii można prowadzić leczenie profilaktyczne DDAVP. Niemniej jednak z uwagi na brak zaleceń co do stosowania DDAVP u chorych z umiarkowaną lub ciężką hemofilią oraz u dzieci poniżej 2. roku życia (wysokie ryzyko hiponatremii), uznano że lek ten nie stanowi odpowiedniego komparatora względem moroktokogu alfa w populacji docelowej.

Wszystkie czynniki krzepnięcia pomimo odmiennej metody otrzymywania oraz końcowego stopnia oczyszczenia, stanowią tę samą cząsteczkę czynnika krzepnięcia VIII, o tym samym mechanizmie działania (porównywanie preparatów między sobą na podstawie oceny biorównoważności (ocena parametrów farmakokinetycznych) uznaje się za wystarczające – odnalezione na stronie AOTMiT wnioski refundacyjne dla innych czynników krzepnięcia VIII w zbliżonej populacji, tj. Nuwiq[®], NovoEight[®] oraz Elocta[®]). Dlatego też wybór innych preparatów czynników krzepnięcia VIII jako potencjalnych komparatorów został uznany za najbardziej odpowiedni.

Obecnie w Polsce **pierwotną profilaktykę krwawień** u chorych na hemofilię A stosuje się wyłącznie w populacji pediatrycznej (do 18. roku życia) z ciężką postacią choroby, w ramach Programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*. W ramach ww. programu lekowego, w omawianej populacji stosuje się rFVIII co najmniej drugiej generacji (chorzy nowozdiagnozowani) lub pdFVIII oraz rFVIII – I generacji (chorzy uprzednio leczeni).

Wtórna profilaktykę krwawień stosuje się w populacji pediatricznej w ramach wspomnianego *Programu lekowego*, w zakresie którego finansowane jest podawanie pdFVIII lub rFVIII pierwszej generacji.

Wtórna profilaktyka krwawień w przypadku dorosłych chorych jest prowadzona w ramach *Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018*, jednakże wyłącznie u chorych z hemofilią o ciężkim przebiegu, u których występuje co najmniej jedno krwawienie w miesiącu lub co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy, lub którzy przebyli samoistne krwawienie zagrażające życiu. Profilaktyka ta nie obejmuje wszystkich chorych z ryzykiem wystąpienia krwawień (brak wskazania dla chorych z postacią umiarkowaną lub łagodną).

Wyboru konkretnych preparatów FVIII jako komparatorów ostatecznie dokonano po szczegółowym przeanalizowaniu danych przetargowych dla czynników krzepnięcia w hemofilii A od początku 2016 roku. Według danych dostępnych na stronie Zakładu Zamówień Publicznych (ZZP) przy Ministrze Zdrowia [40], preparatem którego wybrano największą sumaryczną liczbę jednostek w ramach przeprowadzonych przetargów od początku 2016 roku, spośród preparatów osoczopochodnym czynnika VIII, był lek Immunate[®]. Pozostałe preparaty pdFVIII (np. Octanate[®], Beriate[®] lub Pharmavate[®]) wybierane były w ramach przetargów i zamawiane w mniejszych liczbach jednostek. Biorąc pod uwagę, iż wszystkie osoczopochodne preparaty zawierają tę samą substancję, uznano za właściwe, aby za komparator przyjąć preparat wykorzystywany w Polsce w największych ilościach.

Z kolei analiza przetargów uwzględniających preparaty rekombinowanego FVIII wskazuje, iż od początku 2016 roku preparatami zamawianymi w największych ilościach, a tym samym posiadającymi największe udziały w rynku, były preparaty: NovoEight[®] oraz Advate[®]. Zostały one wybrane w ramach przetargów na rekombinowany czynnik krzepnięcia minimum II generacji. Ponieważ stanowią one preparaty III generacji (tak jak preparat ReFacto AF[®]) uznano, że oba powinny być rozpatrywane jako rekombinowany komparator w niniejszej analizie. Pozostałe czynniki znajdujące się na liście leków refundowanych w Polsce, miały mniejsze udziały w rynku, dlatego też nie zostały uznane za właściwy komparator dla ocenianej interwencji.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników przetargów na czynniki krzepnięcia VIII przeprowadzone od początku 2016 roku przez ZZP.

Tabela 9.
Zestawienie wyników przetargów na czynniki krzepnięcia VIII w hemofilii A przeprowadzone od początku 2016 roku przez ZZP

Rodzaj preparatu	Preparat	Sumaryczna liczba jednostek zamówionych w drodze wybranego przetargu [j.m.]
Preparat osoczopochodny	Immunate [®]	118 805 950
	Octanate [®]	92 000 000
	Beriate [®]	76 000 000
	Pharmavate [®]	15 000 000
Preparat rekombinowany	NovoEight [®]	14 790 540
	Advate [®]	3 432 916
	Recombinate [®]	1 218 250
	Elocta [®]	305 000

Źródło: strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [40]

Ponadto, przyjmując, że chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego otrzymują najlepsze dostępne leczenie, uznano, że w grupie chorych nowozdiagnozowanych, uprzednio nieleczonych, najczęściej stosowanym lekiem jest produkt rekombinowany (preparat Advate[®] i NovoEight[®]). Uznano również, że porównanie z tymi produktami będzie najodpowiedniejsze w tej populacji chorych, ponieważ stanowią one najbardziej zbliżone do moroktokogu alfa, czynniki VIII (podobnie jak produkt ReFacto AF[®] są to czynniki III generacji). W przypadku pozostałych chorych (tj. chorzy wcześniej leczeni), czynnik III generacji nie jest finansowany, dlatego też za lek stosowany w praktyce klinicznej przyjęto lek Immunate[®].

Biorąc pod uwagę aktualną wiedzę na temat finansowania leczenia profilaktycznego w Polsce, standardy leczenia profilaktycznego u większości chorych, którzy ukończyli 18. rok życia, powinny być zbliżone do standardów leczenia w profilaktyce wtórnej w opisanym wyżej Programie lekowym.

Na podstawie wszystkich powyższych informacji, za komparatory (stanowiące jednocześnie aktualną praktykę kliniczną) dla leku ReFacto AF[®] w zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią A, uznano:

- ⊗ w populacji PUP – rekombinowane czynniki VIII:
 - ⊗ produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa);
 - ⊗ produkt leczniczy NovoEight[®] (turoktokog alfa);
- ⊗ w populacji PTP – osoczopochodny czynniki VIII:
 - ⊗ produkt leczniczy Immunate[®].

Zgodnie z przyjętymi założeniami, wyniki dla powyższych grup chorych zostaną przedstawione w dodatkowym podziale na dwie grupy wiekowe: chorzy poniżej 18. roku życia oraz chorzy w wieku 18-26 lat. Przy czym biorąc pod uwagę, iż pierwsza ekspozycja na czynnik krzepnięcia następuje w pierwszych latach życia dziecka, wyniki dla chorych PUP, najprawdopodobniej będą obejmowały wyłącznie populację pediatryczną.

5.1.1. Produkt leczniczy Advate[®]

Produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 2 marca 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Baxter AG. Lek Advate[®] dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m. lub 3000 j.m. [6].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Advate[®]

Kod ATC	B02BD02 – leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII
Działanie leku	Lek Advate [®] zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego. Oktokog alfa ma funkcjonalne cechy porównywalne do cech endogennego czynnika VIII. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia chorego. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X, który przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Zastosowanie terapii substytucyjnej powoduje wzrost stężenia czynnika VIII w osoczu, co umożliwia czasowe zmniejszenie niedoboru czynnika i zapobiega skłonnościom do krwawienia.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Advate [®] jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII) w każdym wieku.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego chorego. <u>Profilaktyka:</u> W długookresowej profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2-3 dni. U chorych poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3-4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg m.c. Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru. Produkt Advate [®] należy podawać dożylnie. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym choremu komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Finansowanie w ramach Programu Lekowego: <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) oraz Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Advate[®]* [6] oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r.* [26]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane preparatu Advate[®] to wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII – inhibitorów (ICD-10: D68.8), ból głowy (ICD-10: R51) i gorączka (ICD-10: R50).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem oktokogu alfa.

Częstość występowania zdefiniowano jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 11.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość*	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy, upośledzenie pamięci, omdlenie, dreszcze, migrena, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak, uderzenia gorąca, bledność	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, wzmożona potliwość, pokrzywka	Niezbyt często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, nieprawidłowe samopoczucie, krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	Nieznana
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększenie liczby monocytów, obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII [^] , obniżenie hematokrytu, nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe, krwotok pozabiegowy, reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

*reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem

[^]u jednego chorego podczas ciągłej infuzji po zabiegu chirurgicznym (10-14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów FVIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15. dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Advate[®] [6]

5.1.2. Produkt leczniczy NovoEight[®]

Produkt leczniczy NovoEight[®] (turoktokog alfa) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 13 listopada 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novo Nordisk A/S. Lek NovoEight[®] dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m. lub 3000 j.m. [8].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 12.
Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight[®]

Kod ATC	B02BD02 – leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII
Działanie leku	Lek NovoEight [®] zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B. Stwierdzono, że w cząsteczce turoktokogu alfa występuje całkowite przyłączenie grup siarczanowych do reszty tyrozynowej obecnej w Tyr1680 (naturalna pełnołańcuchowa), która ma istotne znaczenie dla wiązania vWF. Po podaniu w postaci infuzji choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia chorego. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X, który przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Zastosowanie terapii substytucyjnej powoduje wzrost stężenia czynnika VIII w osoczu, co umożliwia czasowe zmniejszenie niedoboru czynnika i zapobiega skłonnościom do krwawienia.

Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy NovoEight [®] jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII) w każdym wieku.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego chorego.</p> <p><u>Profilaktyka:</u> W długookresowej profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co drugi dzień lub 20-50 j.m. na kg masy ciała, 3 razy w tygodniu. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u chorych w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.</p> <p>W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u chorych w wieku poniżej 12 lat zaleca się dawki 25–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same, jak dla dorosłych.</p> <p>Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do chorego biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia.</p> <p>Produkt NovoEight[®] należy podawać dożylnie. Zalecana szybkość wlewu dożylnego produktu NovoEight[®] wynosi 1–2 ml/min. Szybkość wlewu powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Finansowanie w ramach Programu Lekowego: <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) oraz Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego NovoEight[®]* [8] oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r.* [26]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane preparatu NovoEight[®] to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T88.7) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem turoktokogu alfa.

Częstość występowania zdefiniowano jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 13.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Niezbyt często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia zatokowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, obrzęk limfatyczny	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Szywność w układzie ruchu, artropatia, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	Często
	Zmęczenie, uczucie gorąca, obrzęki obwodowe, gorączka	Niezbyt często
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększenie częstości rytmu serca	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Słuczenie	Niezbyt często

*zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT, ang. *alanine aminotransferase*), aminotransferazy asparaginowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) oraz gamma-glutamylotransferazy i zwiększenie stężenia bilirubiny

**zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL NovoEight*[®] [8]

5.1.3. Produkt leczniczy Immunate[®]

Produkt leczniczy Immunate[®] (osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 marca 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Baxter Polska Sp. z o.o. Lek Immunate[®] dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 j.m./ml., 500 j.m./ml oraz 1000 j.m./ml. [7].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 14.
Charakterystyka produktu leczniczego Immunate[®]

Kod ATC	B02BD02 – leki przeciwkrwotoczne: połączenie czynnika von Willebranda i czynnika krzepnięcia krwi VIII.
---------	---

<p>Działanie leku</p>	<p>Lek Immunate[®] wytwarzany jest z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców i stanowi kompleks czynnika von Willebranda i czynnika krzepnięcia krwi VIII. Po podaniu leku, w krążeniu chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia wytworzenie skrzepu. Skutkiem zastosowania leku jest podwyższenie się poziomu czynnika VIII w osoczu, co pozwala na czasową korektę niedoboru czynnika oraz zmniejszenie skłonności do krwawień. Oprócz swojej roli białka ochronnego czynnika VIII, czynnik von Willebranda pośredniczy w procesie adhezji płytek w miejscu urazu naczynia i odgrywa rolę w agregacji płytek.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Immunate[®] jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z wrodzonym (hemofilia A) lub nabytym niedoborem czynnika VIII oraz w leczeniu krwawień u chorych na chorobę von Willebranda z niedoborem czynnika VIII, jeśli nie jest dostępny żaden specyficzny produkt skuteczny wobec choroby von Willebranda i kiedy leczenie samą desmopresyną jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego chorego.</p> <p><u>Profilaktyka:</u> w profilaktyce długookresowej krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20–40 j.m./kg w odstępach co 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych chorych, konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki. Ilość leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. w obecności niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki większe niż obliczone z wzoru.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> u dzieci poniżej 6. roku życia, produkt należy stosować ostrożnie, gdyż dane kliniczne dotyczące tej grupy chorych są ograniczone.</p> <p>Produkt Immunate[®] należy podawać powoli, w postaci dożylniej. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym choremu komfort i nie przekraczać 2 ml/min.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Finansowanie w ramach Programu Lekowego: <i>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) oraz Narodowego Programu Zdrowotnego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018</i></p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Immunate[®]* [7] oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r.* [26]

Działania niepożądane

U chorych otrzymujących preparaty osoczopochodne rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (ICD-10: T78.4), które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, świąd, spadek ciśnienia krwi, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, duszność, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Te objawy w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (ICD-10: T78.0), w tym wstrząsu. Chorzy z hemofilią A

mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciw czynnikowi VIII (ICD-10: D68.8).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu na rynek preparatu Immunate[®].

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 15.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie czynnika VIII, zaburzenia krzepnięcia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezja, zawroty głowy, ból głowy	Nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, błądność	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności	Nieznana
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka (włączając wysypkę rumieniową i grudkową), świąd, rumień, nadmierna potliwość, neurodermit	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk (włączając obrzęk kończyn, powiek i twarzy), gorączka, dreszcze, reakcje w miejscu podania (włączając pieczenie), ból	Nieznana

*jedna reakcja nadwrażliwości na 329 infuzji w jednym badaniu klinicznym, u 5 chorych

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Immunate[®] [7]

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie klinicznie punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla moroktokogu alfa w populacji docelowej oceniane będą przede wszystkim następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania krwawień (np. roczny wskaźnik epizodów krwawień – ABR);
- ⊗ ocena stanu narządów ruchu (np. wynik w skali HJHS, IPSC MRI);
- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariuszy Haem-A-QoL, Haemo-QoL);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane, częstość występowania inhibitora FVIII).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na sprawność narządów ruchu) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. Należy przy tym wspomnieć, iż jako komparatory dla moroktokogu alfa uznano inne preparaty FVIII, które w odniesieniu do skuteczności, powszechnie traktowane są równorzędnie (obecny *Program lekowy* oraz *Narodowy Program Zdrowotny* nie precyzują konkretnych preparatów, a ich zalecenia odnoszą się wyłącznie do stopnia oczyszczenia czynnika – profil bezpieczeństwa terapii). Dlatego też uzasadnione będzie wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów na podstawie zarówno badań analizujących punkty końcowe odnoszące się

do skuteczności klinicznej, jak i badań analizujących biorównoważność preparatów (ocena parametrów farmakokinetycznych). Na podstawie takich danych pozytywną decyzję refundacyjną otrzymał m.in. obecnie finansowany preparat NovoEight[®] [3].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

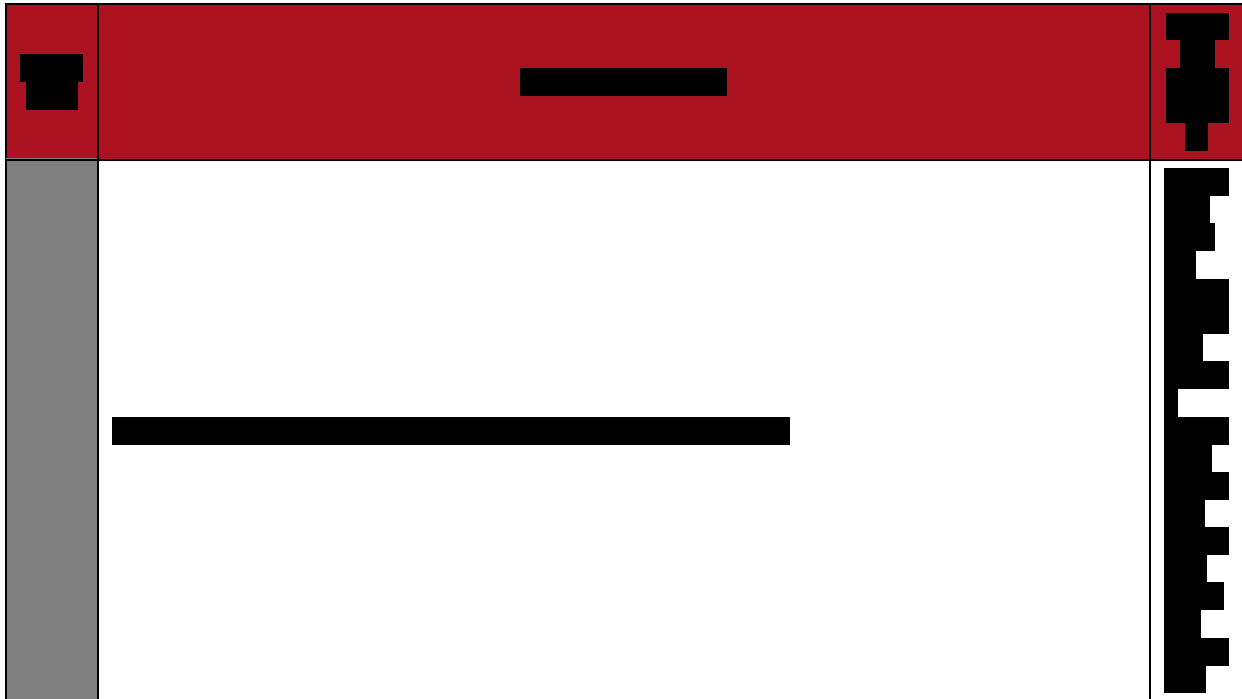
Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione 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* [36] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [17].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane *a priori* zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

#	[REDACTED]	#
#	[REDACTED]	[REDACTED]



Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, jak i badania oceniające biorównoważność (tj. porównujące parametry farmakokinetyczne) analizowanych interwencji, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączone będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem

obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo moroktokogu alfa względem komparatorów:

- ⊗ **w populacji PUP – rekombinowane czynniki VIII:**
 - ⊗ **produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa);**
 - ⊗ **produkt leczniczy NovoEight[®] (turoktokog alfa);**
- ⊗ **w populacji PTP – osoczopochodny czynniki VIII:**
 - ⊗ **produkt leczniczy Immunate[®].**

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla BDDrFVIII istnieją badania umożliwiające porównanie względem preparatu Advate[®] w ocenie biorównoważności (badania *Recht 2009 – 310* [34] oraz *Di Paola 2007* [13]), a także profilu bezpieczeństwa – częstość występowania inhibitora FVIII (badanie *Collins 2014* [10]).

Na podstawie wstępnej analizy tych badań, można wnioskować, że prawdopodobnie nie jest możliwe bezpośrednie porównanie moroktokogu alfa i wybranych komparatorów w odniesieniu do skuteczności klinicznej (częstość występowania krwawień), jakości życia, a także innych punktów końcowych profilu bezpieczeństwa (np. działań niepożądanych).

Odnaleziono natomiast badania dla moroktokogu alfa, które mogą posłużyć do zaprezentowania wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa zarówno dla chorych uprzednio nieleczonych (PUP) jak i wcześniej leczonych (PTP) – eksperymentalne badania *Recht 2009 – 310*, *Recht 2009 – 306* [34], *Smith 2005* [35], *Courter 2001a* [11], *Courter 2001b* [12] oraz obserwacyjne badania *Petrini 2009* [28], *Rea 2009* [33] oraz *Pollmann 2007* [30]. W badaniach tych brali udział chorzy w różnym wieku, w tym również z populacji pediatrycznej.

W związku z powyższym konieczne będzie odnalezienie badań dla komparatorów, umożliwiających wykonanie zestawienia wyników z badań jednoramiennych. Pozwoli to na poglądowe przedstawienie wyników odnoszących się do skuteczności oraz bezpieczeństwa omawianych terapii.

Ponadto jak wspomniano w rozdziale 3.7, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną oraz możliwe drogi refundacyjne, odpowiednim będzie przedstawienie wyników analizy w podziale na grupy wiekowe:

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

Dostępne dane kliniczne umożliwiają przedstawienie wyników dla niektórych punktów końcowych w podziale na grupy wiekowe. Niemniej jednak pewna część wyników jest dostępna tylko w określonych grupach wiekowych (np. porównanie parametrów farmakokinetycznych leków jest przeprowadzane na dorosłych chorych, co jest podyktowane zaleceniami zawartymi m.in. w wytycznych opracowanych przez EMA w 2010 roku [14], które to zalecają przeprowadzania badań dotyczących oceny biorównoważności na osobach dorosłych).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków¹³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie

¹³ informacje na tej stronie internetowej 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

analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w ramach postępowania profilaktycznego u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego *Programu Lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku ReFacto AF[®] względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [42] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [36].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych zaprezentowanych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. Analiza zostanie wykonana zgodnie z podziałem przedstawionym w analizie klinicznej na moduły zależne od wieku chorych: chorzy poniżej 18. roku życia (tj. do ukończenia 18. roku życia) oraz chorzy w wieku 18-26 lat.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach określających liczbę lat życia skorygowaną jego jakością (QALY ang. *quality-adjusted life year*), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantująca opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w ramach postępowania profilaktycznego u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia chorych na hemofilię A. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego *Programu Lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy ReFacto AF[®] nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach zmienionego programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych moroktokogu alfa w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Opis Programu lekowego

Tabela 17.

Program lekowy zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – hemofilia A*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1 Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. r.ż., ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnego (ludzkiego) czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2 Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień: Czynnik VIII: 1) dzieci do ukończenia 2. r.ż. – 25-40 IU/kg, 1-3 razy w tygodniu; 2) dzieci powyżej 2. r.ż. – 25-40 IU/kg, 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień: Czynnik VIII: 1) dzieci do ukończenia 2. r.ż. – 25-40 IU/kg, 2-3 razy w tygodniu; 2) dzieci powyżej 2 r.ż. – 25-40 IU/kg., 3 razy w tygodniu.</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII do zabiegu, według schematu: 1) pierwsza doba: 40 do 70 IU/kg, co 8 godzin;</p>	<p>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe: a) czas krwawienia (metodą Copley'a), b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), c) czas protrombinowy (PT), d) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym; 3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII; 4) antygen czynnika von Willebranda (vWFag); 5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); 6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR); 7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1 –7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, minimum drugiej generacji.

1.3 Zapewnienie koncentratów czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji;

2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.

2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

2.1 Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów.

Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnego (ludzkiego) czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.

2.2 Zapewnienie koncentratów osoczopochodnego (ludzkiego) czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.

3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich chorych z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (>5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).

Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu

2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 IU/kg, co 12 godzin;

3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 IU/kg;

4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 IU/kg.

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 BU oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Ocena skuteczności leczenia

W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:

- 1) RTG stawów – nie częściej niż raz w roku;
- 2) USG stawów – nie rzadziej niż raz w roku;
- 3) NMR – w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.

Badania w monitorowaniu leczenia:

- 1) aminotransferaza alaninowa (ALAT) co najmniej raz w roku;
- 2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;
- 3) obecność przeciwciał anti-HBs;
- 4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;
- 5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;
- 6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;
- 7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
- 8) badanie ogólne moczu.






2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:

- 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. r.ż.:</p> <p>1) chorzy na hemofilię powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (>5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie >5 BU oraz o mianie ≤5 BU w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział chorego – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (>5 BU) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie ≤5 BU przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18. r.ż.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. r.ż. lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII; w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>2.4. Oznaczanie inhibitora:</p> <p>1) do 150 przetoczeń – co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</p> <p>2) powyżej 150 przetoczeń – co 6 do 12 miesięcy;</p> <p>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</p> <p>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupelnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

*Program lekowy dotyczy chorych na hemofilię A i B, tam gdzie było to możliwe w powyższej tabeli przedstawiono jedynie informacje dotyczące hemofilii A

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
		
		
		
		
		

Źródło: opracowanie zgodnie z wnioskiem refundacyjnymi produktu leczniczego ReFacto AF[®]

9.3. Skale wykorzystywane do monitorowania stanu zdrowia oraz jakości życia chorego

OCENA STANU ZDROWIA

Skala HJHS

Skala HJHS jest zwalidowaną skalą zaprojektowaną do oceny stopnia uszkodzenia stawów u chorych w wieku 4-18 lat i składa się z 11 domen. Ocenie podlega 6 lokalizacji - łokcie, kolana oraz kostki. Każda z lokalizacji jest punktowana osobno: w przypadku kolan oraz kostek używa się 11 domen przyznając sumarycznie od 0 do 26 punktów, natomiast łokcie ocenia się przy użyciu 9 z 11 domen, sumarycznie przyznając od 0 do 20 punktów (nie ocenia się w chodu oraz zaburzeń osiowych). Wszystkie punkty w poszczególnych domenach sumują się do wyniku od 0 do 148 punktów. Wyższy wynik w skali świadczy o większym uszkodzeniu / niepełnosprawności stawów [18, 38].

Skala IPSPG do oceny MRI

Skalę IPSPG MRI zaprojektowano w celu ujednoczenia oceny wyników MRI. Skala składa się z 2 części (zmiany w tkankach miękkich oraz zmiany kostno-stawowe), w ramach których można uzyskać maksymalnie 17 punktów. Zmiany w tkankach miękkich (wysięk / krwawienie do stawów, przerost błony maziowej, złogi hemosyderyny) ocenia się w zależności od stopnia zaawansowania jako małe, umiarkowane oraz duże (od 0 do 3 punktów). Zmiany kostno-stawowe ocenia się w kontekście 8 zagadnień (2 dotyczą nadżerek kostnych, 2 – torbieli kostnych a 4 – degradacji chrząstki), punktowanych jako 0 lub 1 punkt. Wyższy wynik w skali świadczy o większym uszkodzeniu stawów [22].

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Kwestionariusz Haem-A-QoL

Kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych na hemofilię Haem-A-QoL składa się z 46 pytań odnoszących się do 10 domen. Wszystkie pytania są oceniane w 5-punktowej skali częstości (1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – czasami, 4 – często, 5 – cały czas). Sumaryczny wynik w skali może wynosić od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia chorych [47].

Kwestionariusz Haemo-QoL

Kwestionariusz oceny jakości życia przeznaczony dla dzieci i młodzieży Haemo-QoL posiada wersje różniące się od siebie w zależności od wieku chorych – 4-7 lat, 8-12 lat oraz 13-16 lat. W ramach kwestionariusza ocenia się 8-12 domen. Każda wersja zawiera w sobie pytania odnoszące się do oceny jakości życia oraz aktywności fizycznej. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia chorych [43, 39].

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 19.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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, rozdział 3
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, podrozdział 3.5 i rozdział 3.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Podział skaz krwotocznych	17
Tabela 2. Badania przesiewowe wykonywane w hemofilii A	20
Tabela 3. Główne objawy hemofilii A w podziale na postacie choroby	22
Tabela 4. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii A	29
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	36
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	45
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego ReFacto AF [®]	55
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	58
Tabela 9. Zestawienie wyników przetargów na czynniki krzepnięcia VIII w hemofilii A przeprowadzone od początku 2016 roku przez ZZP	61
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Advate [®]	62
Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych	63
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight [®]	65
Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych	66
Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Immunate [®]	67
Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych	68
Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	71
Tabela 17. Program lekowy zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – hemofilia A*	78

Tabela 18. Program lekowy zapobiegania krwawieniom u dzieci i dorosłych do ukończenia 26. roku życia z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)	81
Tabela 19. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	87


11. Spis rysunków

Rysunek 1 Populacja chorych w aktualnym Programie lekowym: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) wraz z opcjami terapeutycznymi finansowanymi dla wyróżnionych grup – część dotycząca hemofilii A50

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efmorococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D 66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorococog alfa – Elocta – rFVIII Fc)”* – Analiza weryfikacyjna, AOTM-OT-4351-36/2016
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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
4. American Society of Hematology, *Research that revolutionized patient care – 50 years in hematology*, <http://www.hematology.org/About/History/50-Years/1524.aspx> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego ReFacto AF[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf (data dostępu: 10.05.2017 r.)
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf (data dostępu: 10.05.2017 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunate[®]*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16030> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoEight[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf (data dostępu: 10.05.2017 r.)
9. Chojnowski K., Podolak-Dawidziak M., Windyga J., *Diagnostyka przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)*, *Hematologia* 2010, 1 (1): 81–86

-
10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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: 10.05.2017 r.)
 15. Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (dostęp 10.05.2017 r.)
 16. Hastings C. A., Torkildson J. C., Agrawal A. K., *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology*, Wiley-Blackwell 2012: 79-84
 17. 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: 10.05.2017 r.)
 18. Hilliard P., Funk S., Zourikian N. i in., *Hemophilia joint health score reliability study* *Haemophilia* 2006, 12: 518-525
 19. Jończyk H., Reczek A., Brzostek T., Zdziarska J., *Jakość życia chorych na hemofilię typu A*, *Problemy Pielęgniarstwa* 2009, 17 (2): 116-122
 20. Kelley B., Jankowski M., Booth J., *An improved manufacturing process for Xyntha/ReFacto AF*, *Haemophilia* 2009, 16 (5): 715-725
 21. Klukowska A., *Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem*, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42 (3): 415-424
-

-
22. Lundin B., Manco-Johnson L., Ignas D. i in., *An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group*, *Haemophilia* 2012, 18 (6): 962-70
 23. Łaguna P., Trzaska M., *Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A i B z uwzględnieniem nowej klasy czynnika uzyskiwanego z komórek ludzkich*, *Nowa Pediatria* 2010, 4: 124-127
 24. 
 25. 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 10.05.2017 r.)
 26. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.*, Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48
 27. Oldenburg J., *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*, *Blood* 2015, 125 (13): 2038-2044
 28. 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
 29. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię*, 1 (41), Jesień 2011
 30. 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
 31. Poonnoose P. M., Manigandan C., Thomas R. i in., *Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability*, *Haemophilia* 2005, 11: 598-602
 32. PTHiT Grupa ds. Hemostazy, *Hemofilia. Analiza systemów zarządzania i gospodarowania czynnikami krzepnięcia w Europie*, <http://swiatlekarza.pl/wp->
-

- content/uploads/2014/10/Hemofilia_Europa_Raport_2014_10_16.pdf (data dostępu: 10.05.2017 r.)
33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. Sandberg H., Almstedt A., Brandt J i in., *Structural and Functional Characterization of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII*, Semin Hematol 2001, 38 (4): 4-12
 38. Strona internetowa *International Prophylaxis Study Group – Physical health and joint function (formerly physical therapy) expert working group*, [http://ipsg.ca/working-groups/Physical-Health-and-Joint-Function-\(Formerly-Physical-Therapy\)](http://ipsg.ca/working-groups/Physical-Health-and-Joint-Function-(Formerly-Physical-Therapy)) (data dostępu: 10.05.2017 r.)
 39. Strona internetowa, *The Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*, <http://haemoqol.de/> (data dostępu: 15.03.2017 r.)
 40. Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, *Ogłoszenia o przetargach*, <http://www.zzpprzymz.pl/ogloszenia-o-przetargach.php> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
 41. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 32-33; 1716-1718

-
42. 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.
 43. Von Mackensen S., *Quality of life and sports activities in patients with haemophilia*, *Haemophilia* 2007, 13 (suppl 2): 38-43
 44. Windyga J., *Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu*, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41 (2): 183-199
 45. World Federation of Hemophilia, *Report on the Annual Global Survey 2013*, November 2014, <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
 46. 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: 10.05.2017 r.)
 47. Wyrwich K., Krishnan S., Poon J. i in., *Interpreting important health-related quality of life change Using the Haem-A-QoL*, *Haemophilia* 2015, 21: 578-584

Wytyczne i rekomendacje

48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011 r. o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”, 2011*
 49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 162/2016 z dnia 30 maja 2016 roku w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej w zakresie dawkowania, bezpieczeństwa stosowania i efektywności kosztowej czynników krzepnięcia stosowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, 2016*
 50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 183/2016 z dnia 27 czerwca 2016 roku w sprawie dostępnych dowodów naukowych dla schematów dawkowania czynników krzepnięcia finansowanych ze środków publicznych w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, 2016*
 51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 4/2017 z dnia 13 stycznia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i*
-

rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU, 1 zestaw; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU, 1 zestaw; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU, 1 zestaw; Elocta, efmoroctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU, 1 zestaw, w ramach programu lekowego: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66), z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu efmoroctocog alfa-Elocta-rFVIII Fc, 2017

52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 66/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nuwiq (simoktokog alfa) 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Nuwiq (simoktokog alfa) 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Nuwiq (simoktokog alfa) 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Nuwiq (simoktokog alfa) 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)”, 2015*
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 49/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203375, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203382, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203399, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol., EAN: 5909991203405, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m, 1 fiol.+1 amp-strz +1 łącznik fiol, EAN: 909991203412, NovoEight, turoctocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania*

-
- roztworu do wstrzykiwań, 3000 m.j., 1 fiol.+1 amp.- strz. + 1 łącznik fiol., kod EAN 5909991203429 w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia” (ICD-10 D66), 2015*
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 55/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B", 2012*
 55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 56/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Recombinate 1000 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997 w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B", 2012*
 56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Elocta (efmoroktokog alfa), kod EAN: 5909991246457, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroktokog alfa – Elocta – rFVIII Fc)", 2017*
 57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku NovoEight (turoctocog alfa), EAN 5909991203429, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)", 2015*
 58. Armstrong E., Astermark J., Baghaei F. i in., (NHC) *Nordic Hemophilia Guidelines, Version 1, valid until 31 December 2017, Guidelines of the Nordic Hemophilia Council, 2017*
 59. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO), *Guidelines for the management of haemophilia in Australia, 2016, <https://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines> (data dostępu: 10.05.2017 r.)*
 60. British Committee for Standards in Haematology, *BSH Guidelines Process, Evidence Levels and Grades of Recommendation, GRADE,*

h.org.uk/media/2841/bsh_guidance_development_process_formatted_rg_260916.pdf
 (data dostępu: 10.05.2017 r.)

61. Collins P. W. Chalmers E., Hart D. P. i in., (BCSH), *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*, British Journal of Haematology 2013, 160: 153-170
62. Haute Autorité de Santé, *REFACTO 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon*, 2003, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031430.pdf> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
63. Hematoonkologia, *Jak leczymy krwawienia u chorych na hemofilię?* <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/hemofilia-leczenie-krwawien-u-chorych> (data dostępu: 10.05.2017 r.)
64. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Wytyczne leczenia hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia*, Warszawa 2014
65. Rocino A., Coppola A., Franchini M. i in., (AICE) *Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy*, Blood Transfusion 2014, 12: 575-98
66. National Hemophilia Foundation, *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised October 2016)*; MASAC Document #246, New York 2016
67. National Hemophilia Foundation, *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) recommendations concerning prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding)*; MASAC Document #241, New York 2016
68. UnitedHealthcare Commercial Drug Policy, *Clotting factors and coagulant blood products, January 1, 2017, Policy Number: 2017D0047I*, https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/Clotting_Factors_DP.pdf (data dostępu: 04.05.2017 r.)
69. 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

-
70. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem*, Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3): 565-579
71. World Federation of Hemophilia, *Guidelines for the management of hemophilia 2nd Edition*; Montreal 2012
-