



IGNORANTIA NOCET

Hemlibra[®] (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

Skrócony raport oceny technologii medycznej
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:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 20.05.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wytyczne kliniczne; ⊗ Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aktualna praktyka kliniczna w Polsce; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis przeglądu systematycznego; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. ⊗ Podsumowanie i dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Wytyczne i rekomendacje.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena opłacalności kosztowej.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena opłacalności kosztowej.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

<u>Indeks skrótów</u>	7
<u>Streszczenie</u>	10
1. <u>Cel analizy</u>	18
2. <u>Problem zdrowotny – hemofilia A powikłana inhibitorem czynnika VIII</u>	19
3. <u>Zasady leczenia hemofilii A powikłanej inhibitorem</u>	21
3.1. <u>Wytyczne kliniczne</u>	23
3.1.1. <u>Profilaktyka</u>	23
3.1.2. <u>Leczenie krwawień</u>	30
4. <u>Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych</u>	31
4.1. <u>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</u> 32	
4.2. <u>Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B</u>	36
4.3. <u>Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne</u>	38
5. <u>Interwencja – lek Hemlibra® (emicizumab)</u>	40
5.1. <u>Zagraniczne rekomendacje finansowe dla leku Hemlibra®</u>	42
6. <u>Przegląd systematyczny</u>	43
6.1. <u>Strategia wyszukiwania</u>	44
6.2. <u>Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	45
6.3. <u>Badania włączone</u>	47
6.4. <u>Charakterystyka badania HAVEN 1</u>	52

<u>7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa emicizumabu na podstawie wyników badania HAVEN 1</u>	57
<u>7.1. Roczny wskaźnik krwawień</u>	57
<u>7.1.1. Grupa A vs grupa B</u>	57
<u>7.1.2. Grupa C</u>	61
<u>7.2. Jakość życia</u>	63
<u>7.2.1. Ocena w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL</u>	65
<u>7.2.2. Ocena w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L</u>	71
<u>7.3. Nieobecność w pracy</u>	75
<u>7.4. Hospitalizacja</u>	77
<u>7.5. Ocena bezpieczeństwa</u>	79
<u>8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa leku Hemlibra®</u>	84
<u>8.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Hemlibra®</u>	84
<u>8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności</u>	84
<u>8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych</u>	88
<u>8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych</u>	89
<u>8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC</u>	91
<u>8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports</u>	91
<u>8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu EMA 2018</u>	93
<u>9. Część ekonomiczna i finansowa</u>	94
<u>9.1. Cel i zakres analizy</u>	95
<u>9.2. Analiza ekonomiczna</u>	96

9.2.1. Strategia analityczna	96
9.2.2. Modelowanie	96
9.2.3. Analiza kosztów	105
9.2.4. Podsumowanie założeń i danych wejściowych	112
9.2.5. Wyniki analizy	113
9.2.6. Analiza wrażliwości	115
9.2.7. Podsumowanie i wnioski końcowe	123
9.3. Analiza wpływu na budżet	123
9.3.1. Cel analizy	123
9.3.2. Metodyka analizy	124
9.3.3. Scenariusze porównywane	124
9.3.4. Populacja	125
9.3.5. Wyniki analizy wpływu na budżet	128
9.3.6. Analiza wrażliwości	130
9.3.7. Wnioski z analizy wpływu na budżet	134
10. Podsumowanie i dyskusja	135
11. Załączniki	141
11.1. Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i>	141
11.2. Program lekowy	144
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	152

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	153
11.5. Publikacje wykluczone	153
11.6. Skale oceny jakości badań	154
12. Spis tabel	156
13. Spis rysunków	159
14. Bibliografia	160

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AICE	wł. <i>L'Associazione Italiana Centri Emofilia</i> – Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
aPCC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> – Brytyjski Komitet ds. Standaryzacji w Hematologii
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DDAVP	ang. <i>1-desamino-8-D-arginine vasopressin</i> – desmopresyna
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> – Europejskie Stowarzyszenie ds. postępowania w hemofilii i chorobach towarzyszących
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMI	emicizumab
EQ-5D-5L	ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen
F	ang. <i>factor</i> - czynnik
FDA	Ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja Leków
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 z hemofilią
Haemo-QoL SF	ang. <i>Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży – wersja skrócona
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>high responder</i> – pacjent silnie odpowiadający na bodziec antygenowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITI	ang. <i>immune tolerance induction</i> – indukcja immunotolerancji

Skrót	Rozwinięcie
j.B./ml	jednostki Bethesda w mililitrze
j.m.	jednostki międzynarodowe
kg mc.	kilogram masy ciała
Kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LR	ang. <i>low responder</i> – pacjent słabo odpowiadający na bodziec antygenowy
MASAC	ang. <i>Medical and Scientific Advisory Council</i> – Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	ang. <i>Nordic Hemophilia Council</i> – rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCC	ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> – koncentrat czynników zespołu protrombiny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RCKiK	Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
rF	ang. <i>recombinant factor</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia
RR	ang. <i>relative risk</i> – wskaźnik ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii

Streszczenie

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hemlibra® (EMI, emicizumab) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

METODYKA

W ramach skróconego raportu oceny technologii medycznej:

- ⊗ przedstawiono uproszczony opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych analizowanego stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ dokonano wyboru populacji docelowej;
- ⊗ określono praktykę leczenia chorych z populacji docelowej m.in. na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych;
- ⊗ opisano analizowaną interwencję i przeprowadzono wyszukiwanie zagranicznych rekomendacji finansowych wydanych dla leku Hemlibra® w rozpatrywanym wskazaniu;
- ⊗ przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych dla analizowanej interwencji według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka);
- ⊗ przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- ⊗ oceniono opłacalność kosztową zastosowania EMI w leczeniu profilaktycznym;
- ⊗ wykonano analizę wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania EMI w profilaktyce krwawień.

Problem zdrowotny

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, lek Hemlibra® jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII oraz u chorych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszego opracowania stanowią osoby dorosłe i młodzież chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności VIII czynnika krzepnięcia w osoczu. W jej przebiegu dochodzi do niekontrolowanego i często samoistnego krwawienia m.in. do stawów lub mięśni. Krwawienia te często powodują ból i mogą prowadzić do przewlekłego obrzęku, deformacji, zmniejszonej ruchliwości i długotrwałego uszkodzenia stawów. Oprócz wpływu na jakość życia chorego, krwawienia mogą zagrażać życiu, jeśli dotyczą ważnych narządów, takich jak mózg.

Hemofilia A dotyka około 320 000 osób na całym świecie, w tym u około 50-60% chorych występują zaburzenia o ciężkim stopniu nasilenia. W Polsce, w 2017 roku było 2 869 chorych na hemofilię, w tym 2 441 (85%) chorych na hemofilię A. Spośród tych chorych u 148 zdiagnozowano hemofilię powikłaną inhibitorem. Według danych przedstawionych w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 – 2023* w Polsce liczba chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynosiła 148 (stan na marzec 2018 roku).

Obecnie w ramach opieki standardowej u chorych na hemofilię A stosuje się profilaktyczne, dożylnie infuzje koncentratu czynnika VIII, podawane 2-3 razy w tygodniu. Poważnym powikłaniem leczenia hemofilii A jest rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia VIII, które wiążą się i blokują skuteczność czynnika krzepnięcia VIII, co utrudnia, a nawet uniemożliwia uzyskanie poziomu czynnika VIII wystarczającego do kontrolowania krwawienia. Inhibitory rozwijają się u około 30% chorych stosujących koncentraty czynnika VIII. W leczeniu hemofilii A u chorych z wysokim mianem inhibitorów stosuje się eradykację inhibitora za pomocą tolerancji immunologicznej. Jednak metoda ta nie eliminuje inhibitorów u około 20-40% leczonych chorych. Jest ona również czasochłonna i uciążliwa, szczególnie dla dzieci, które często wymagają chirurgicznej implantacji linii dostępu do żył centralnych. Chorych z inhibitorami można także leczyć za pomocą czynników, które omijają czynnik VIII. Stosuje się terapię „na żądanie” bądź profilaktykę lekami omijającymi (rekombinowany aktywowany czynnik VII lub aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny), ale te produkty działają w sposób suboptymalny i nie są tak skuteczne jak koncentrat czynnika krzepnięcia VIII, zwłaszcza w przypadku chorych cierpiących na częste krwawienia, głównie do stawów docelowych, które trudno kontrolować nawet przy dużych dawkach środków omijających inhibitor. Czynniki omijające działają krótko i mogą wymagać częstego podawania za pomocą długotrwałych infuzji dożylnych. Może to czasami powodować trudności z przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia przez chorych. Zwiększone krwawienie wynikające z leczenia

choroby, które nie jest optymalne, może prowadzić do progresji bólu i niepełnosprawności w związku z postępującym uszkodzeniem stawów.

W związku z powyższym u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenia terapii, która pozwoli na przezwycięzenie problemów związanych z obecnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi tj. koniecznością częstego podawania leków, rozwojem inhibitorów czynnika VIII i potrzebą częstego dostępu żylnego. Fakt ten potwierdza także opinia Prezesa Irlandzkiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię oraz Europejskiego Konsorcjum Hemofilii, według którego od ponad 20 lat nie wprowadzono do leczenia żadnego nowego leku dla chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorami czynnika krzepnięcia VIII, w związku z czym istnieje pilne zapotrzebowanie na innowacyjne metody leczenia, które pozwoliłyby na opanowanie krwawień i ograniczyłyby niekorzystny wpływ choroby na jakość życia.

Interwencja

Substancją czynną leku Hemlibra® jest emicizumab, który stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X. Prowadzi on do odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Z uwagi na unikalną strukturę, nie przewiduje się by na emicizumab wpływały istniejące inhibitory czynnika VIII lub by indukował on rozwój nowych inhibitorów czynnika VIII. Co ważne, emicizumab można podawać poprzez wstrzyknięcie podskórnie gotowego do użycia roztworu, jedynie raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na cztery tygodnie. Zalecana dawka leku Hemlibra® wynosi 3 mg/kg mc. przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie (dawka podtrzymująca).

Wynik przeglądu systematycznego

Jednym z celów niniejszego opracowania jest porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem leku Hemlibra®, stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, względem aktualnie stosowanych omijających czynniki krzepnięcia. Aby odnaleźć badania pierwotne, w których przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów, przeprowadzono przegląd systematyczny obejmujący 3 bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i The Cochrane Library.

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji chorych na hemofilię A jest obecnie analizowana w ramach programu badawczego, którego podstawę stanowią cztery badania III fazy:

- ⊕ *HAVEN 1 (NCT02622321)*: otwarte badanie randomizowane, w którym uczestniczyły osoby dorosłe i młodzież od 12 r.ż., chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczeni lekami omijającymi stosowanymi w ramach profilaktyki lub jako leczenie „na żądanie”. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu. W badaniu dodatkowo przedstawiono m.in. wyniki porównawczej oceny skuteczności EMI stosowanego w ramach profilaktyki względem leków omijających stosowanych w ramach profilaktyki (historyczne dane z badania nieinterwencyjnego);
- ⊕ *HAVEN 2 (NCT02795767)*: badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyły głównie dzieci poniżej 12 r.ż., chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczone lekami omijającymi. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu;
- ⊕ *HAVEN 3 (NCT02847637)*: badanie randomizowane, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A bez inhibitora. EMI podawano w badaniu raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie;
- ⊕ *HAVEN 4 (NCT03020160)*: badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A z inhibitorem lub bez inhibitora. EMI podawano w badaniu co 4 tygodnie.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 badanie, spełniające kryteria włączenia – *HAVEN 1* (publikacja *Oldenburg 2017* i publikacja *Oldenburg 2019*). Dodatkowo do analizy włączono także abstrakt konferencyjny *Mancuso 2017*, w którym przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania *HAVEN 1* (z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku) i abstrakt konferencyjny *Oldenburg 2018*. W wyniku przeszukiwania strony EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), do analizy włączono 1 publikację, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do badania *HAVEN 1*: raport oceniający dla leku Hemlibra® wydany przez EMA w 2018 roku.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Głównym celem badania *HAVEN 1* było porównanie rocznego wskaźnika krwawień wśród chorych otrzymujących uprzednio leki omijające, podawane „na żądanie”, stosujących w badaniu profilaktykę z zastosowaniem EMI, względem chorych nieotrzymujących w badaniu

profilaktyki. Zgodnie z wynikami badania *HAVEN 1*, zastosowanie EMI w ramach profilaktyki było związane z istotnie statystycznie i klinicznie niższym ryzykiem wystąpienia krwawień leczonych czynnikami omijającymi (o 87%) niż w przypadku braku profilaktyki. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły także dane uzyskane dla drugorzędowych punktów końcowych (odnotowano niższy roczny wskaźnik krwawień spontanicznych czy krwawień do stawów u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki). Analiza częstości występowania krwawień wśród chorych uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym, wykazała, iż ryzyko wystąpienia krwawień leczonych czynnikami omijającymi po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 1*, było o 79% niższe niż w przypadku zastosowania w ramach profilaktyki czynników omijających (dane historyczne z badania nieinterwencyjnego).

Istotny statystycznie i klinicznie korzystny wpływ EMI stosowanego w ramach profilaktyki odnotowano także w zakresie jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia. Poprawę wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL¹ i kwestionariusza EQ-5D-5L² obserwowano u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki już od 5. tygodnia leczenia i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 25. W czasie trwania badania *HAVEN 1* u większego odsetka chorych w grupie A (tj. chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki) niż w grupie B (tj. chorych bez profilaktyki) odnotowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i poprawę wyniku w domenie zdrowia fizycznego. U większego odsetka chorych w grupie A niż w grupie B odnotowano także istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT³ świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Wyniki badania *HAVEN 1* wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wkłucia (28 zdarzeń u 15 chorych). Wszystkie te zdarzenia miały łagodny stopień nasilenia. Zakrzepowa mikroangiopatia została odnotowana jedynie u chorych, u których podano

¹ ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią

² ang. *five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen

³ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

wielokrotne infuzje aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny w związku z wystąpieniem krwawień.

Co ważne, zaktualizowane dane do badania *HAVEN 1* dla dłuższego okresu obserwacji (o około 6 miesięcy) przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* potwierdziły, iż EMI stosowany w ramach profilaktyki powoduje istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia krwawień w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem, tj. czynnikami omijającymi oraz że terapia EMI jest dobrze tolerowana. W abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* podkreślono także, iż sponsor badania opracował wytyczne dotyczące stosowania czynników omijających u chorych otrzymujących EMI w celu ograniczenia dalszego ryzyka wystąpienia mikroangiopatii. Po wdrożeniu tych wytycznych nie odnotowano nowych przypadków zakrzepowej mikroangiopatii i zakrzepicy.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Według danych przedstawionych w *ChPL Hemlibra®*, najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych leczonych przynajmniej jedną dawką produktu Hemlibra® były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i głowy (14% chorych). W badaniu klinicznym u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra® zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, jedynie gdy chorzy otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC (ang. *activated prothrombin complex concentrates* – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny) przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra® objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca.

W dokumencie EMA 2018 wskazano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla leku Hemlibra® jest pozytywny. W dokumencie podkreślono, iż możliwości terapeutyczne u chorych z hemofilią A, u których rozwinęły się inhibitory, są ograniczone. Dla produktu leczniczego Hemlibra® wykazano poprawę wszystkich parametrów związanych z krwawieniem, w tym częstości występowania krwawienia do stawów, co pozytywnie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia późniejszych powikłań u chorych na hemofilię A. Uwzględniając wpływ leku na jakość życia, można wskazać iż skuteczność leku jest klinicznie znacząca. Według EMA profil

bezpieczeństwa emicizumabu jest akceptowalny. Zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z danymi wstępnymi i nie wskazano żadnych dodatkowych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna i finansowa

W analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę opłacalności stosowania emicizumabu w profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem. W analizie dokonano porównania profilaktyki z zastosowaniem EMI z profilaktyką z wykorzystaniem leków omijających inhibitor.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W niniejszej pracy oceniono także wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Hemlibra® (emicizumab) do *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* we wskazaniu obejmującym hemofilię A powikłaną inhibitorem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

Emicizumab stosowany w ramach profilaktyki powoduje zmniejszenie obciążenia leczeniem (lek w dawce podtrzymującej może być podawany raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, albo raz na cztery tygodnie) i chorobą (m.in. istotna klinicznie i statystycznie redukcja ryzyka krwawień) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem. EMI potencjalnie może stanowić nowy standard leczenia wśród chorych na hemofilię A.

Należy zauważyć, iż w wytycznych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów z 2017 roku, wskazano, iż w najbliższej przyszłości może dojść do prawdziwego przełomu w leczeniu chorych na hemofilię A, którzy wytworzyli inhibitor czynnika VIII, albowiem skuteczność emicizumabu przewyższa skuteczność czynników omijających, a ponadto emicizumab podaje się podskórnie z częstością zaledwie jeden raz w tygodniu.

[REDACTED]

1. Cel analizy

W Polsce leczenie chorych na hemofilię prowadzone jest w ramach dwóch programów:

- *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023;*
- *Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10⁴ D 66, D 67) – Załącznik B.15. i Załącznik B.94.*

Głównym celem *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* jest zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hemlibra® (EMI, emicizumab) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*, produktu leczniczego Hemlibra® (EMI, emicizumab).

W związku z tym w ramach niniejszego opracowania zostanie:

- przedstawiona porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem leku Hemlibra® w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, względem aktualnie stosowanych czynników omijających;
- wykonana analiza opłacalności kosztowej leku Hemlibra® w profilaktyce krwawień;
- wykonana analiza finansowa (wpływu na budżet płatnika publicznego) dla leku Hemlibra® (emicizumab) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* z budżetu płatnika publicznego (Ministra Zdrowia).

⁴ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

2. Problem zdrowotny – hemofilia A powikłana inhibitorem czynnika VIII

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Hemlibra®*, lek Hemlibra®, wskazany jest do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII oraz u chorych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII <1%) bez inhibitorów czynnika VIII [7].

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszego opracowania stanowią osoby dorosłe i młodzież chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności VIII czynnika krzepnięcia w osoczu, której przyczyną są mutacje genów kodujących ten czynnik [48, 56].

Wystąpienie inhibitora (przeciwciał neutralizujących) obecnie jest najpoważniejszym powikłaniem związanym ze stosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia u chorych na hemofilię. Inhibitory neutralizują podany czynnik krzepnięcia, czyniąc chorych opornymi na konwencjonalną terapię. Ten rodzaj powikłania występuje u około jednej trzeciej wcześniej nieleczonych chorych na ciężką postać hemofilii A oraz 0,9%-10%⁵ u chorych na hemofilię A o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ryzyko wystąpienia inhibitora jest największe w czasie pierwszych 20-30 dni ekspozycji na czynnik VIII [34, 49].

W Polsce w 2017 roku było 2 869 chorych na hemofilię w tym 2 441 (85%) chorych na hemofilię A. Spośród tych chorych u 148 zdiagnozowano hemofilię powikłaną inhibitorem [52].

Tabela 1.
Częstość występowania hemofilii A w Polsce w podziale na grupy wiekowe

Wiek	0-4 lat	5-13 lat	14-18 lat	19-44 lat	+45 lat	Wiek nieznan
Liczba chorych ogółem 2 441	1%	7%	4%	47%	39%	0%

Zródło: opracowanie własne na podstawie danych Światowej Federacji Hemofilii [52]

⁵ Dane źródłowe odnośnie częstości występowania inhibitora u chorych z hemofilią A łagodną do umiarkowanej nie są w pełni spójne

Według danych przedstawionych w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 – 2023* [21] w Polsce liczba chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynosiła 148 (stan na marzec 2018 roku).

Patofizjologiczny mechanizm prowadzący do powstania inhibitora nie jest w pełni poznany. Zidentyfikowano jednak potencjalne czynniki ryzyka pojawienia się inhibitora, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Potencjalne czynniki ryzyka rozwoju inhibitora

Czynniki ryzyka dotyczące chorego	Czynniki ryzyka dotyczące terapii
⊗ Stopień nasilenia hemofilii	⊗ Liczba dni ekspozycji
⊗ Rodzaj mutacji genu czynnika VIII	⊗ Intensywność terapii
⊗ Występowanie inhibitora w wywiadzie rodzinnym	⊗ Wiek chorego w czasie pierwszej ekspozycji na terapię
⊗ Rasa	⊗ Rodzaj koncentratu czynnika krzepnięcia VIII
⊗ Polimorfizm w genach odpowiedzi immunologicznej	⊗ Wiadome infekcje lub stany zapalne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Peyvandi 2017* [34]

Inhibitory można podzielić na dwa sposoby – ze względu na miano oraz ze względu na odpowiedź anamnestyczną (szybkie ponowne pojawienie się przeciwciał we krwi, po drugim lub kolejnym podaniu czynnika krzepnięcia) [33]. Inhibitor o wysokim mianie stwierdza się jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII jest równe lub przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze. Z kolei inhibitor o niskim mianie to taki, którego miano stale pozostaje na poziomie niższym niż 5 j.B./ml. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja czynnika krzepnięcia. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 50% wszystkich inhibitorów w hemofilii i mają tendencję, do utrzymywania się długo [33, 38, 49]. Chorych, u których stwierdza się niskie miano inhibitora (<5 j.B./ml), można podzielić na dwie grupy: tych, u których wystąpi szybka odpowiedź anamnestyczna (chorzy silnie reagujący) na podanie czynnika krzepnięcia oraz tych, u których taka odpowiedź nie wystąpi (chorzy słabo reagujący). U chorych silnie odpowiadających na antygen, którym przez ponad 6–12 miesięcy nie wstrzykiwano niedoborowego czynnika krzepnięcia, miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub nawet zaniknąć. Jednak w czasie 5 do 7 dni po ponownej ekspozycji na antygen, dzięki pamięci układu immunologicznego, miano inhibitora wzrośnie powyżej 5 j.B./ml [33, 38, 49].

Głównym objawem hemofilii jest skłonność do krwawień. Są one następstwem upośledzenia wtórnej hemostazy. Pierwotna hemostaza przebiega prawidłowo, jednak płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony fibryną, ponieważ w następstwie niedoboru czynnika VIII nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Ze względu na fakt, iż struktura skrzepu jest słaba łatwo ulega on rozpadowi, co skutkuje nadmierną skłonnością do krwawień. Nasilenie hemofilii zależy od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia. W zależności od stężenia czynnika krzepnięcia wyróżnia się trzy postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną [49].

Wystąpienie inhibitora utrudnia lub uniemożliwia leczenie substytucyjne i prowadzi do szybszego postępu artropatii hemofilowej (w porównaniu z chorymi bez inhibitora) [49]. Informacje odnośnie wpływu wystąpienia inhibitora na śmiertelność chorych nie są spójne. Dane z retrospektywnego badania kohortowego obejmującego 2 709 chorych na hemofilię łagodną lub umiarkowaną, leczonych w latach 1980-2011 w 34 ośrodkach w Europie i Australii wskazują, że w populacji tej ryzyko zgonu (z wszystkich przyczyn) jest 5 razy wyższe u chorych z inhibitorem w porównaniu do chorych bez inhibitora. Z kolei w populacji chorych na ciężką hemofilię w badaniu obejmującym 7 386 chorych leczonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że ryzyko zgonu u chorych z inhibitorem było 70% wyższe w porównaniu z chorymi bez inhibitora. Istnieją jednak również badania, których wyniki wskazują na brak takiej zależności. Prawdopodobnie rozbieżności w wynikach można wytłumaczyć zróżnicowaniem metodologicznym badań, charakterystyką chorych w nich uczestniczących, jak również okresem z którego pochodzą dane (wprowadzenie protokołów wywoływania immunotolerancji, stosowanie leków omijających inhibitor) [33, 47, 53].

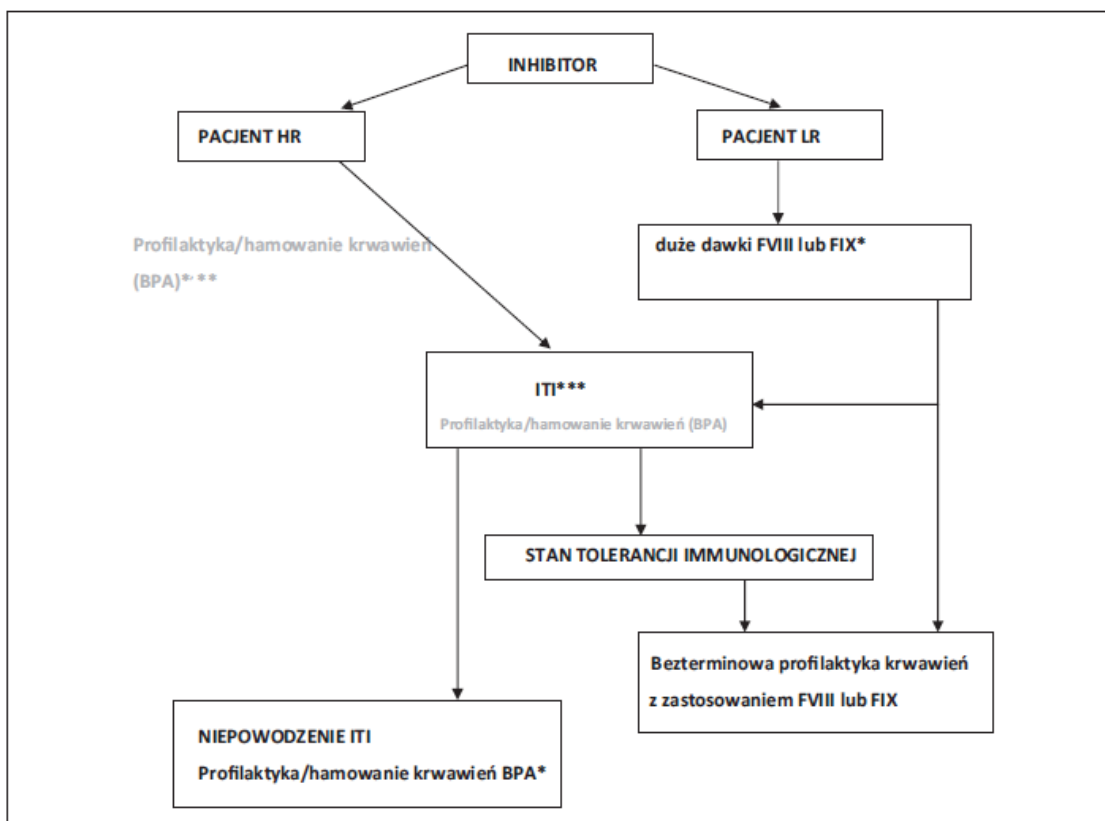
3. Zasady leczenia hemofilii A powikłanej inhibitorem

Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: trwałą eliminację inhibitora i hamowanie krwawień [49].

Pierwszy cel leczenia może być osiągnięty poprzez zastosowanie tzw. immunotolerancji (ITI, ang. *immune tolerance induction*). Wybór odpowiedniego rodzaju terapii powinien być uzależniony od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnesticznej i stopienia nasilenia krwawienia [49].

Na poniższym rysunku przedstawiono ogólny algorytm postępowania u chorych na hemofilię A, u których wykryto inhibitor.

Rysunek 1.
Algorytm postępowania – hemofilia A powikłana inhibitorem



HR (ang. *high responder*) – chory silnie odpowiadający na bodziec antygenowy; LR (ang. *low responder*) – chory odpowiadający na bodziec antygenowy; BPA (ang. *by-passing agent*) – lek omijający; F (ang. *factor*) VIII/IX – czynnik VIII/IX; *) u chorych z hemofilią B powikłaną inhibitorem, u których po ekspozycji na FIX występują odczyny alergiczne, należy stosować rFVIIa, albowiem aPCC zawiera duże ilości FIX **) u części chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem obserwuje się odpowiedź anamnesticzną po zastosowaniu aPCC, albowiem aPCC zawiera niewielkie ilości FVIII ***) ITI należy zawsze rozważyć u chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem o dużym, jak i małym mianie; w przypadku hemofilii B powikłanej inhibitorem, jak również w przypadku umiarkowanej i łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, decyzja o wdrożeniu ITI jest bardziej złożona i niekiedy lepiej odstąpić od ITI w tych przypadkach

Źródło: Wytoczne Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2017 [50]

Wyznacznikiem skuteczności profilaktyki długoterminowej jest brak krwawień oraz zmian zwyrodnieniowych w stawach. Regularna standaryzowana ocena przynajmniej raz na 12 miesięcy pozwala na długofalową ocenę chorego i rozpoznanie nowych lub potencjalnych problemów umożliwiając modyfikację planu leczenia [38, 49].

W poniższej tabeli przedstawiono leki najczęściej stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem.

Tabela 3.
Leki hemostatyczne najczęściej stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego czynnika VIII	50 – 100 j.m./kg /i.v./ co 6–8 godzin lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna**	0,3 – 0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min. co 12-24 godz.
aPCC (ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny) (np. FEIBA®)	50 – 100 j./kg /i.v./ co 8 – 12 godziny (maksymalna dawka dobową 200 j./kg)
rVIIa (ang. <i>recombinant factor</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia) (np. Novo Seven®)	90 – 120 mg/kg /i.v./ co 2 – 4 godziny lub pojedyncza dawka 270 mg/kg /i.v.
Terapia sekwencyjna: rFVIIa + aPCC	Np. rFVIIa 90 mg/kg, po 6h aPCC 70 j./kg, po 6h rFVIIa 90 mg/kg, po 6h aPCC 70 j./kg itd.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy	15 mg/kg /p.o./ lub /i.v./ co 8 godz. (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)
Inne	Transfuzja koncentratu płytek krwi, rFVIIa lub aPCC + koncentrat FVIII, równoczesne stosowanie rFVIIa i aPCC

*wskazane monitorowanie aktywności FVIII w osoczu chorego

**może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze jest nieskuteczna w hemofilii ciężkiej

i.v. – łac. *intravenous*, dożylnie, p.o. – łac. *per os* – doustnie

Źródło: Wytyczne Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2017 [50]

3.1. Wytyczne kliniczne

3.1.1. Profilaktyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania profilaktycznego u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
EAHAD	2018 [13]	Postępowanie w hemofilii
MASAC	2018 [22]	Stosowanie produktów dopuszczonych w leczeniu hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia
NHC	2015 [3]	Postępowanie w hemofilii
AICE	2014 [42]	Postępowanie w hemofilii oraz wrodzonych zaburzeniach krzepnięcia krwi
BCSH	2012 [9]	Postępowanie w hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika VIII lub IX
WFH	2013 [51]	Postępowanie w hemofilii

Wytyczne polskie

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
PTHIT	2017 [50]	Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX

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) 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 omijających: koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC i rekombinowanego czynnika VIIa.

⁶EAHAD – ang. *European Association for Haemophilia and Allied Disorders* – Europejskie Stowarzyszenie ds. postępowania w hemofilii i chorobach towarzyszących; 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
⁷ Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

W wytycznych MASAC z 2018 roku wskazano, iż w celu zapobiegania lub redukcji krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosowany może być także emicizumab (lek Hemlibra®).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A powikłanej inhibitorem

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Hemofilia A powikłana inhibitorem	
Wytyczne zagraniczne	
EAHAD 2018	<p>U chorych z niskim mianem inhibitora (<5 j.B./ml) krwawienie może zatrzymać zastosowanie wysokich dawek FVIII. Leczenie może być jednak nieskuteczne u chorych z wysokim mianem inhibitora >5 j.B./ml. U chorych z wysokim mianem inhibitora stosuje się czynniki omijające w celu osiągnięcia hemostatycznego poziomu czynnika. Obecnie zarejestrowane są dwa czynniki omijające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aPCC; ⊗ rekombinowany czynnik VIIa. <p>Oba czynniki mają zbliżoną skuteczność w leczeniu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorami. Zastosowanie czynnika VIIa zalecane jest w leczeniu krwawień przed rozpoczęciem terapii ITI.</p> <p>U chorych z hemofilią o innym nasileniu niż ciężka zaleca się zastosowanie desmopresyny, obniżającej prawdopodobieństwo rozwoju inhibitora.</p> <p>Profilaktyka czynnikami omijającymi powinna być rozważona u chorych z utrzymującym się poziomem czynnika, u których odnotowano niepowodzenie w osiągnięciu immunotolerancji. Obecnie takie postępowanie uznaje się za optymalne, gdyż wykazano, że przyczynia się do zmniejszenia liczby krwawień i poprawia jakość życia chorych.</p>
MASAC 2018	<p>Terapia dobierana jest indywidualnie, w zależności od wielu czynników, tj. rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), 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 A powikłaną inhibitorem stosuje się również czynniki omijające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aPCC – zawierający aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa; ⊗ rekombinowany czynnik VIIa. <p>W celu zapobiegania lub redukcji krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosowany może być emicizumab (lek Hemlibra®).</p> <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>
NHC 2015	<p>FVIII (ang. <i>factor VIII</i>) 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) i aPCC (50 j./kg co drugi dzień) powinno być rozważone u chorych z ciężkimi i/lub częstymi krwawieniami (jedno ciężkie/zagrażające życiu krwawienie lub trzy znaczące krwawienia w tej samej lokalizacji w ciągu 6 miesięcy lub znaczące krwawienia wymagające terapii co najmniej raz w miesiącu).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Terapia zastępcza u dzieci z potwierdzoną niską odpowiedzią inhibitora powinna być kontynuowana w celu indukcji tolerancji. W przypadku chorych dzieci 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>
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 (ang. <i>1-desamino-8-D-arginine vasopressin</i> – desmopresyna).</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 osoczopochodnym 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 2013	<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> <p>Wybór terapii zależy od miana inhibitora, odpowiedzi na leczenie, miejsca i charakteru krwawień (Poziom 4). Terapia powinna być zindywidualizowana (Poziom 2).</p> <p>Chorzy, u których występuje słabo odpowiadający inhibitor mogą być leczeni czynnikiem zastępczym w wyższych dawkach (Poziom 4). Chorzy z wysoko odpowiadającym inhibitorem, ale niskim mianem przeciwciał mogą być leczeni na żądanie do czasu wystąpienia odpowiedzi anamnestycznej (Poziom 4).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	Czynnik VIII pochodzenia zwierzęcego jest skuteczny w leczeniu krwawień u części chorych. U chorych mogą być też stosowane czynniki omijające: aPCC i rekombinowany czynnik VIIa.
Polskie wytyczne	
PTHiT 2017	<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>Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR, to: a. 100 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora <200 BU/ml i aktualne miano inhibitora <10 BU. b. 100 IU/kg/d lub 200 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora <200 BU/ml i aktualne miano inhibitora ≥10 BU/ml, c. 200 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora >200 BU/ml lub jeśli w trakcie prowadzonego ITI miano inhibitora wzrośnie >200 BU/ml.</p> <p>U dzieci z ciężką hemofilią A i niskim mianem inhibitora, które słabo reagują na bodziec antygenowy (LR), należy podjąć próbę wywołania immunotolerancji jeśli inhibitor utrzymuje się >6 miesięcy, a skuteczność leczenia z zastosowaniem zwiększonych dawek koncentratu FVIII jest słaba.</p> <p>U dorosłych z ciężką hemofilią A i przetrwałym inhibitorem o małym mianie należy rozważyć ITI, jeśli krwawienia nie poddają się leczeniu z użyciem zwiększonych dawek koncentratu FVIII i zachodzi konieczność stosowania czynników omijających.</p> <p>Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u chorych LR, to 50 IU/kg co drugi dzień. Jeśli jednak w trakcie ITI będą występować krwawienia i/lub miano inhibitora wzrośnie >40 BU/ml, to należy zastosować dawkowanie stosowane w ITI u pacjentów HR (100 lub 200 IU/kg/d). Brakuje dowodów na większą skuteczność określonego rodzaju koncentratów FVIII w ITI. Najczęściej przy pierwszej próbie uzyskania immunotolerancji stosuje się ten sam koncentrat, który podawano w okresie wykrycia inhibitora.</p> <p>Monitorowanie efektów ITI polega na oznaczaniu miana inhibitora, które przeprowadza się najczęściej w odstępach 4-tygodniowych (w początkowej fazie bez okresu <i>wash-out</i>). Występujący w pierwszych tygodniach terapii wzrost miana inhibitora jest zjawiskiem typowym i nie świadczy o niepowodzeniu ITI.</p> <p>Po uzyskaniu stanu tolerancji immunologicznej należy stosować bezterminową profilaktykę krwawień w taki sam sposób jak u pacjentów bez inhibitora objętych długoterminową profilaktyką krwawień. Najczęściej koncentrat FVIII podaje się w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień.</p> <p>W celu zapobiegania krwawieniom przed i w trakcie ITI u chorych na ciężką hemofilię A należy rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC i/lub rFVIIa. Ponieważ u pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII szansa na uzyskanie stanu IT jest mniejsza niż u pacjentów z ciężką hemofilią A, zaleca się raczej stosowanie leków omijających niż wdrażanie programu ITI, w trakcie, którego może dojść do zmniejszenia wyjściowej aktywności FVIII w osoczu chorego. Jeśli jednak podejmie się decyzję o zastosowaniu ITI, to należy rozważyć dołączenie leków immunosupresyjnych (np. rytuksymabu), tak jak w nabytej hemofilii A.</p>

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne BCSH 2012 :

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 2013 (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)
-

3.1.2. Leczenie krwawień

W odniesieniu do zasad leczenia krwawień w tabeli poniżej opisano podstawowe zasady stosowania leczenia na żądanie na podstawie polskich wytycznych wydanych przez PTHiT w 2017 roku dla populacji z hemofilią A powikłaną inhibitorem.

Tabela 5.
Opis polskich wytycznych w odniesieniu do leczenia krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Hemofilia A powikłana inhibitorem	
PTHiT 2017	<p>Leczenie chorych z aktywnym krwawieniem i długoterminową profilaktykę krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem nadzoruje ośrodek leczenia hemofilii, którego personel ma doświadczenie w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem. Wybór sposobu postępowania w przypadku aktywnego krwawienia zależy od stopnia nasilenia krwawienia, maksymalnego historycznego i aktualnego miana inhibitora oraz wiedzy o skuteczności różnych form terapii hemostatycznej stosowanych u danego pacjenta w przeszłości. Zawsze obowiązuje zasada, że lek hemostatyczny należy podać jak najszybciej od początku epizodu krwawienia, najlepiej w ciągu 2 h.</p>
	<p>Duże dawki koncentratu FVIII lub FIX należy rozważyć u chorych LR, ale także u chorych HR z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku dużych i zagrażających życiu krwawień. Leczenie powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę. Z powodu odpowiedzi anamnestycznej, u pacjentów HR miano inhibitora wzrośnie po około 5 dniach terapii substytucyjnej; wówczas należy włączyć lek omijający.</p>
	<p>Czynniki omijające (aPCC w dawce 50–100 U/kg co 6-8-12 h; rFVIIa w dawce 90–120 mg/kg co 2–3 h albo – w przypadku krwawień do stawów – w jednorazowej dawce 270 mg/kg) są zalecane w leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem o aktualnie wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora u pacjentów HR, jeśli krwawienie nie jest duże i nie zagraża życiu chorego (aPCC stosuje się w takiej sytuacji u tych pacjentów, u których nie obserwowano odpowiedzi anamnestycznej po ekspozycji na zawarty w aPCC czynnik VIII bądź IX; w przeciwnym razie stosuje się rFVIIa, który nie zawiera FVIII i FIX i dlatego nigdy nie powoduje odpowiedzi anamnestycznej).</p>
	<p>Rekombinowany FVIIa jest preferowany u pacjentów oczekujących na zmniejszenie miana inhibitora do wartości <10 BU/ml przed rozpoczęciem ITI. aPCC zawiera FVIII i FIX i dlatego może wywołać odpowiedź anamnestyczną prowadzącą do wzrostu miana inhibitora i dalszego odwleknięcia rozpoczęcia ITI. Jeśli jednak odpowiedź na rFVIIa jest niewystarczająca, należy zastosować aPCC.</p>
	<p>Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy) podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rFVIIa. Antyfibrynolityki są szczególnie pomocne w leczeniu pacjentów z krwawieniami śluzówkowymi. Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy) podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z aPCC pod warunkiem nie przekraczania dobowej dawki aPCC 200 U/kg. Antyfibrynolityki są szczególnie pomocne w leczeniu pacjentów z krwawieniami śluzówkowymi.</p>
<p>Terapia sekwencyjna, polegająca na naprzemiennym stosowaniu rFVIIa i aPCC w różnych dawkach i w różnych odstępach czasowych, powinna być rozważana jedynie w przypadku najcięższych krwawień, których opanowanie z użyciem jednego leku omijającego jest niemożliwe.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>W przypadku braku skuteczności czynników omijających u chorego z hemofilią powikłaną inhibitorem o wysokim mianie można zastosować plazmaferezę lub zewnątrzustrojową adsorpcję w celu zmniejszenia miana inhibitora do takiej wartości, przy której skuteczne będzie leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów FVIII lub FIX..</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną i łagodną hemofilią A spowodowaną mutacjami w F8 zwiększającymi ryzyko wytworzenia inhibitora FVIII lub pochodzący z rodzin z pozytywnym wywiadem inhibitora FVIII, w przypadku wystąpienia krwawienia powinni otrzymywać DDAVP i unikać ekspozycji na koncentraty FVIII. U pacjentów z łagodną hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII należy przeprowadzić test z DDAVP (oznaczenie aktywności FVIII bezpośrednio i 4 h po podaniu DDAVP) i w przypadku stwierdzenia dobrej odpowiedzi na desmopresynę należy ją traktować jako lek z wyboru w hamowaniu krwawień w tej grupie chorych. DDAVP często łączy się z kwasem traneksamowym.</p> <p>Epizody krwawień w trakcie ITI opiewają się za pomocą leków omijających, stosowanych w standardowych dawkach. U pacjentów otrzymujących w ramach ITI koncentrat FVIII w dawce dobowej <200 IU/kg i doznających krwawień, zwiększenie dawki koncentratu FVIII do 200 IU/kg/d może spowodować zmniejszenie nasilenia krwawień. U pacjentów otrzymujących w ramach ITI koncentrat FVIII w dawce dobowej 200 IU/kg i doznających krwawień należy rozważyć profilaktykę z zastosowaniem leku omijającego. Największe doświadczenie zebrano u pacjentów objętych ITI wg protokołu Bonn, w którym stosuje się profilaktykę krwawień za pomocą aPCC.</p> <p>Profilaktykę z zastosowaniem czynników omijających u chorego poddanego ITI należy ograniczać z chwilą pojawienia się mierzalnej aktywności FVIII w osoczu i odstawić, gdy miano inhibitora spadnie poniżej progu wykrywalności. Długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem czynników omijających należy także rozważyć w przypadku niepowodzenia ITI, a więc u pacjentów z przetrwałym inhibitorem. Więcej danych klinicznych w tym zakresie zebrano z aPCC, który w długoterminowej profilaktyce podaje się w dawce około 70–100 U/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. Schemat dawkowania (wielkość dawki i częstotliwość wstrzyknięć) można modyfikować w zależności od osiągniętego efektu klinicznego. Doświadczenie z rFVIIa w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem jest mniejsze niż z aPCC; sugerowane dawkowanie rFVIIa w omawianym wskazaniu, to 90 lub 270 mg/kg/d.</p>

Źródło: *Wytyczne Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2017* [50]

4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych

W Polsce leczenie chorych na hemofilię zorganizowane jest w ramach dwóch programów:

-  *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023;*
-  *Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67) – Załącznik B.15. i Załącznik B.94.*

Jako standardowe postępowanie prowadzone jest tzw. leczenie domowe hemofilii. Chorzy koncentrat czynnika krzepnięcia do leczenia profilaktycznego lub „na żądanie” otrzymują do domu. Koncentraty dostarczane są w postaci liofilizowanej w fiolce w zestawie do wstrzyknięć, który zawiera rozpuszczalnik, urządzenie ułatwiające rozpuszczenie i pobranie koncentratu do strzykawki oraz wenflon umożliwiający dożylną podanie leku. Chory okresowo kontaktuje się z lokalnym ośrodkiem leczenia hemofilii (najczęściej jest to klinika lub oddział hematologii). W warunkach domowych jest leczona większość krwawień do stawów i niepowikłane krwawienia do tkanek miękkich [56, 37].

W *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* wskazano 16 ośrodków leczenia hemofilii dla dorosłych i 15 ośrodków dla dzieci [21].

W poniższych rozdziałach zamieszczono szczegółowy opis organizacji systemu opieki nad chorymi na hemofilię A w Polsce.

4.1. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 – 2023 [21] stanowi kontynuację części zadań realizowanych w latach 2005-2018 w ramach *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011* i *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2012-2018*, w zakresie zakupu koncentratów czynników krzepnięcia.

Główne cele programu na lata 2019 – 2023 to zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Cele szczegółowe programu to:

1. Poprawa jakości życia osób chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, zmniejszenie chorobowości poprzez objęcie opieką w specjalistycznych ośrodkach dedykowanych tej grupie chorych.
2. Zaopatrzenie w leki niezbędne dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, poprawa jakości obsługi tej grupy chorych poprzez zmniejszenie uciążliwości związanych z odbiorem produktów leczniczych, celem prowadzenia profilaktyki i leczenia domowego.

3. Wzmocnienie nadzoru nad stosowaniem produktów leczniczych u ww. grupy chorych, skoordynowanie działań na szczeblu ogólnopolskim oraz podniesienie wiedzy personelu medycznego zaangażowanego w sprawowanie specjalistycznej opieki nad tą grupą chorych oraz monitorowanie leczenia z wykorzystaniem rejestru medycznego chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Chorzy z hemofilią A powikłaną inhibitorem mogą być zakwalifikowani do *Narodowego Programu* w ramach:

- ⊗ leczenia krwawień w warunkach domowych (moduł I, moduł II);
- ⊗ programu immunotolerancji (moduł I, moduł II);
- ⊗ profilaktyki (niezależnie od wieku – moduł I);
- ⊗ leczenia ambulatoryjnego (moduł I, moduł II);
- ⊗ leczenia szpitalnego (moduł I, moduł II).

Celem modułu I *Narodowego Programu* jest zapewnienie następujących produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku chorego:

- ⊗ koncentratu czynnika VIII⁸;
- ⊗ koncentratu czynnika IX⁹;
- ⊗ koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1;
- ⊗ koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC;
- ⊗ koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC);
- ⊗ koncentratu czynnika VII;
- ⊗ koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa;
- ⊗ koncentratu fibrynogenu;
- ⊗ koncentratu czynnika XIII;
- ⊗ desmopresyny dożylniej;

⁸ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

⁹ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

- ⊗ desmopresyny donosowej.

Cele modułu II obejmują:

- ⊗ Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
- ⊗ Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym chorych, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).
- ⊗ W przypadku dorosłych chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt powyżej) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.

III moduł *Narodowego Programu* dotyczy choroby von Willebranda lub nabytego zespołu von Willebranda.

Celem IV modułu *Narodowego Programu* jest zaś zapewnienie produktów emicizumabu, wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla chorych wskazanych przez Radę Programu.

Kryteria kwalifikacji do modułu IV obejmują spełnianie łącznie trzech kryteriów:

- ⊗ zgłoszenie chorych do Rady Programu;
- ⊗ wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu;
- ⊗ opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.

W załączniku (rozdział 11.1) zamieszczono szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych do *Narodowego Programu*.

Dorośli chorzy leczeni w ramach *Narodowego Programu* uzyskali możliwość stosowania leczenia profilaktycznego w 2014 roku, natomiast od 2016 r. profilaktyką mogą być objęci również chorzy z hemofilią powikłaną inhibitorem [56].

W ramach *Narodowego Programu* Zakup produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne będzie dokonywany, przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczo pochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem – koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci, będą kupowane za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*”. Celem wspólnych przetargów będzie koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości zapewnienia takich samych usług towarzyszących.

W postępowaniach o udzielenie zamówienia publicznego, będą stosowane odpowiednie kryteria oceny ofert lub wymagania, celem uzyskania zestawów do podawania koncentratów czynników krzepnięcia poprzez port dla wszystkich chorych z założonym portem, w ramach serwisu posprzedażowego.

Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna będą przekazywane przez NCK na podstawie stosownych umów do RCKiK. Monitorowanie i ewaluacja będzie prowadzona przez NCK i Radę Programu.

W ramach Programu finansowane będą niżej wymienione działania:

- ⊗ opieka nad chorymi przez utworzone ośrodki leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, w ramach interwencji „*Powołanie i funkcjonowanie ośrodków leczenia hemofilii i pokrewne skazy krwotoczne i objęcie pacjentów kompleksową opieką w tych ośrodkach*”;
- ⊗ szkolenia w ramach interwencji „*Powierzenie funkcji konsultacyjnej i szkoleniowej*”;
- ⊗ interwencja „*Powołanie i funkcjonowanie Rady Programu*”;

- ⊗ interwencja „*Zakupy produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne oraz zapewnienie pacjentom zakupionych produktów leczniczych zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia*”;
- ⊗ interwencja „*Utworzenie i prowadzenie rejestru medycznego chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne*”.

Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej.

4.2. Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B

Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powstał w 2008 roku. Składa się on z 3 modułów, które dotyczą różnych rodzajów leczenia substytucyjnego.

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

Moduł profilaktyki pierwotnej został podzielony na dwie części: pierwsza obejmuje dzieci wcześniej leczone, u których następuje zachowanie ciągłości leczenia, natomiast druga obejmuje wyłącznie chorych nowozdiagnozowanych.

U chorych wcześniej leczonych (w ramach zachowania ciągłości leczenia) stosowane są osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia pierwszej generacji. W praktyce w tej populacji chorych w ostatnich latach stosowane są jedynie osoczo pochodne czynniki krzepnięcia, ponieważ wygrywają one w przetargach.

W populacji chorych nowozdiagnozowanych zastosowanie znajdują rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej II generacji. Są one preferowaną opcją terapeutyczną z uwagi na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych). Mając na względzie, iż czynniki rekombinowane stosowane są u wszystkich chorych nowozdiagnozowanych, z czasem odsetek chorych stosujących ten rodzaj FVIII względem chorych stosujących czynniki osoczo pochodne będzie się zwiększał.

Profilaktyka wtórna

W ramach modułu profilaktyki wtórnej leczone są dzieci chore na hemofilię A (niezależnie od stopnia nasilenia), u których wstąpiły już wylewy krwi do stawów. Chorym podawane są

osoczopochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia pierwszej generacji. Podobnie jak w przypadku profilaktyki pierwotnej, sprowadza się to ostatecznie do stosowania wyłącznie osoczopochodnych czynników krzepnięcia, wygrywających przetargi.

Program wywoływania tolerancji immunologicznej

Dotyczy on dzieci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym inhibitorem (powyżej 5 j.B. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy). Kwalifikacja do tej części programu odbywa się na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. W programie wywoływania tolerancji immunologicznej mogą również uczestniczyć chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu (którzy zakończyli w nim udział z powodu wystąpienia inhibitora), jeśli stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.¹⁰

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym.

Tabela 6.
Charakterystyka kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym*

Moduł	Populacja	Leczenie substytucyjne
Pierwotna profilaktyka krwawień	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia ⊗ ciężka postać hemofilii A ⊗ poziomi aktywności FVIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII ⊗ koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nowozdiagnozowane dzieci ⊗ ciężka postać hemofilii A ⊗ wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncentrat rekombinowanego FVIII minimum drugiej generacji
Wtórna profilaktyka krwawień	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia ⊗ hemofilia A (niezależnie od nasilenia) ⊗ po wystąpieniu wylewów do stawów 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII ⊗ koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji
Program wywoływania tolerancji immunologicznej	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u dzieci do 18 roku życia: ⊗ hemofilia powikłana nowopowstałym krążącym inhibitorem (powyżej 5 j.B. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B. 	Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest

¹⁰ W 2010 roku wprowadzono do programu rekombinowane FVIII

Moduł	Populacja	Leczenie substytucyjne
	<p>w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) chorzy zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B</p> <p>⊕ chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p>	<p>zapisywany w specyfikacji przetargowej**.</p>

*uwzględniono jedynie informacje dla hemofilii A

**szczegółowe informacje odnośnie procedury przetargowej zamieszczono w rozdziale 4.3

Program finansowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.* [26] ze środków publicznych finansowane w Programie lekowym mogą być następujące koncentraty czynników krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A:

- ⊕ osoczopochodne: Beriate®, Immunate®, Octanate® (czynnik VIII);
- ⊕ rekombinowane: Advate®, Kogenate Bayer®, Recombinate®, Elocta®, Nuwiq®, NovoEight® (czynnik VIII) [26].

4.3. Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne

W ramach *Narodowego Programu* zakup koncentratów czynników krzepnięcia jest dokonywany przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczopochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem – koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci, będą kupowane za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*”. Celem wspólnych przetargów będzie koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości

zapewnienia takich samych usług towarzyszących. Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna są przekazywane przez NCK, na podstawie stosownych umów, regionalnym centrom krwiodawstwa i krwiolecznictwa, które to są odpowiedzialne za przechowywanie, magazynowanie i wydawanie ich do leczenia chorym, na podstawie imiennego zamówienia. Regionalne centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa odpowiedzialne są także za wdrażanie nowo rejestrowanych leków, emicizumabu – rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII oraz czynników krzepnięcia o przedłużonym w uzasadnionych przypadkach w ramach budżetu Programu [21].

Czynniki krzepnięcia zakupione w ramach przetargów są stosowane zarówno w ramach *Narodowego Programu* jak również Programu lekowego.

Zapotrzebowanie na koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyny zgłaszane jest przez lekarzy.

Narzędziem wspomagającym monitorowanie *Narodowego Programu* będzie internetowy system zleceń na koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresynę działający w ramach aplikacji komputerowej, udostępnionej przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W ramach aplikacji lekarz ma możliwość wystawienia zamówienia indywidualnego na produkty krwiopochodne, rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia oraz desmopresynę, a w przypadku wystawienia takiego dokumentu w formie papierowej, regionalne centrum krwiodawstwa i krwiolecznictwa jest zobowiązane do wprowadzenia danych do systemu informatycznego.

Dla leków hemostatycznych stosowanych w hemofilii A (w tym hemofilii powikłanej inhibitorem) ogłaszane są następujące przetargi:

- ⊗ koncentrat czynnika krzepnięcia VIII;
- ⊗ koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII;
- ⊗ koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC, ang. *prothrombin complex concentrate*);
- ⊗ koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC);
- ⊗ koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa;
- ⊗ desmopresyna
 - ⊗ dożylna;
 - ⊗ donosowa.

Należy zauważyć, że w przypadku koncentratów czynników krzepnięcia VIII ogłaszane są dwa rodzaje przetargów na koncentraty osoczopochodne lub rekombinowane oraz oddzielne na czynniki rekombinowane minimum II generacji. Taki podział jest związany w dużej mierze z zapisami Programu Lekowego – chorzy, którzy otrzymali wcześniej osoczopochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowany I generacji kontynuują ich stosowanie, natomiast chorzy nowozdiagnozowani będą stosowali rekombinowany czynnik krzepnięcia co najmniej II generacji. Analiza przetargów z 2016 roku wskazuje, że w przypadku przetargu łączonego (czynnik osoczopochodny lub czynnik rekombinowany) do przetargu przystępują jedynie firmy oferujące osoczopochodne czynniki krzepnięcia czyli ostatecznie w wyniku tych przetargów zamawiane są wyłącznie osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII.

5. Interwencja – lek Hemlibra® (emicizumab)

Produkt leczniczy Hemlibra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lutego 2018 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited.

Produkt leczniczy Hemlibra® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań (30 mg/ml i 150 mg/ml).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji na podstawie *ChPL Hemlibra®* [7].

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®

Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy Hemlibra® jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII; ⊗ ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. <p>Produkt leczniczy Hemlibra® może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p>
Mechanizm działania	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna): B02BX06</p> <p>Mechanizm działania: Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p> <p>Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p>

Przeciwwskazania	<p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała chorego (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania; ⊛ Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. Raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej: Masa ciała chorego (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania <p>Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra®, jaką należy wstrzyknąć podskórną oblicza się w następujący sposób: całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać ÷ stężenie leku w fiolce (mg/ml) = całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra® (ml), jaką należy wstrzyknąć.</p> <p>Nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra® o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.</p> <p>W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra®.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda.</p> <p>Podawanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna chorego lub fachowy personel medyczny. Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Hemlibra®, nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami. Podczas leczenia najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórną były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówiono szczegółowo w rozdziale 8.1.1.
Monitorowanie	<p>Produkt leczniczy Hemlibra® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Jeśli chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Hemlibra® [7]

5.1. Zagraniczne rekomendacje finansowe dla leku Hemlibra®

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania leku Hemlibra® w leczeniu chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, w dniu 2 kwietnia 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.health.gov.au/>;
- ⊕ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkoockie Konsorcjum ds Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Odnaleziono 1 rekomendację, wydaną przez HAS w 2018 roku [14], w której pozytywnie oceniono produkt leczniczy Hemlibra® w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Pozytywną decyzję uzasadniono skutecznością emicizumabu w ocenianej populacji oraz jego przewagą nad czynnikami omijającymi. Ponadto uwzględniono niewystarczająco zaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji chorych.

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

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

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Emicizumab	HAS 2018	Pozytywna	Profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII we wszystkich grupach wiekowych.	<p>Komisja wzięta pod uwagę niezaspokojoną w wystarczający sposób potrzebę medyczną w analizowanej populacji chorych oraz dane wskazujące na skuteczność emicizumabu w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem (w szczególności u dzieci) i dane wskazujące na przewagę emicizumabu nad czynnikami omijającymi. Ponadto komisja rozważyła także m.in. brak danych długoterminowych oraz danych dot. skuteczności praktycznej EMI.</p> <p>Komisja zarekomendowała włączenie leku na listę refundacyjną. Poprosiła również o ostateczne wyniki badania <i>HAVEN 2</i>. Komisja wskazała na brak uzasadnienia do refundacji leku w innych wskazaniach. Jako komparatory dla emicizumabu wskazano preparaty Feiba® i NovoSeven®</p>

6. Przegląd systematyczny

Jednym z celów niniejszego opracowania jest porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem leku Hemlibra®, stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, względem aktualnie stosowanych czynników omijających (koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC i rekombinowanego czynnika VIIa). Aby odnaleźć badania pierwotne, w których przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów przeprowadzono przegląd systematyczny obejmujący następujące bazy informacji medycznej:

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

Przegląd został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) i URPLW MiPB.

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie 3 analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.2.

6.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (emicizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących badań pierwotnych (CENTRAL¹¹).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach

¹¹ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

Na stronach EMA, ADRReports i URPLWmiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową badanej interwencji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie. W sytuacji, w której nie zostanie odnalezione badanie z grupą kontrolną, do analizy włączane będą badania jednoramienne.

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

Szczegółowy opis strategii wyszukiwania w bazach głównych i dodatkowych przedstawiono w rozdziale 11.3 i 11.4.

6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

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

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Profilaktyka krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż., chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.</p> <p>Komentarz: w raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p>Zgodnie z <i>ChPL Hemlibra</i>® [7]:</p> <p>Lek Hemlibra® podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Czynniki omijające stosowane w ramach profilaktyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC; ⊗ rekombinowany czynnik VIIa. 	Niezgodne z założeniami.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Komentarz: porównanie pośrednie zostanie wykonane jedynie w przypadku, gdy nie zostanie odnaleziono żadne badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem wskazanego komparatora.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne będzie włączenie badania jednoramiennego tj. w ramach przeglądu nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ roczna częstość krwawień; ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia; ⊗ nieobecność w pracy; ⊗ hospitalizacja; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Komentarz: w przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączane będą badania jednoramienne dla badanej interwencji.</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Komentarz: w przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączane będą badania jednoramienne dla badanej interwencji.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą stanowiły jedyne dostępne źródło danych dla badań spełniających kryteria włączenia, ale nieopublikowanych w pełnym tekście lub będą zawierały dodatkowe wyniki dla analizowanych punktów końcowych z badań opublikowanych w pełnym tekście i włączonych do analizy.	Niezgodny z założonymi.
Podetap II – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono 259 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 116 publikacji (łącznie podetap II i III);
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację dla wyszukiwanej strategii;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji dla wyszukiwanej strategii.

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji chorych na hemofilię A jest obecnie analizowane w ramach programu badawczego, którego podstawę stanowią cztery badania III fazy:

- ⊗ *HAVEN 1 (NCT02622321)*: otwarte badanie randomizowane, w którym uczestniczyły osoby dorosłe i młodzież od 12 r.ż., chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczeni czynnikami omijającymi stosowanymi w ramach profilaktyki lub jako leczenie „na żądanie”. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu. W badaniu dodatkowo przedstawiono m.in. wyniki porównawczej oceny skuteczności EMI stosowanego w ramach profilaktyki względem czynników omijających stosowanych w ramach profilaktyki (historyczne dane z badania nieinterwencyjnego);
 - ⊗ *HAVEN 2 (NCT02795767)*: badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyły głównie dzieci poniżej 12 r.ż., chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczone czynnikami omijającymi. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu;
 - ⊗ *HAVEN 3 (NCT02847637)*: badanie randomizowane, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A bez inhibitora. EMI podawano w badaniu raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie;
 - ⊗ *HAVEN 4 (NCT03020160)*: badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A z inhibitorem lub bez inhibitora. EMI podawano w badaniu co 4 tygodnie [39, 41].
-

Dodatkowo w ramach programu badawczego emicizumabu przeprowadzono także prospektywne, nieinterwencyjne badanie *NCT02476942*, by umożliwić bezpośrednio i dokładne porównanie wcześniejszych wyników leczenia po zastosowaniu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynników omijających względem profilaktyki z zastosowaniem EMI w badaniach III fazy. W badaniu nieinterwencyjnym zebrano szczegółowe, rzeczywiste dane dotyczące krwawień i bezpieczeństwa z kohorty chorych na hemofilię A stosujących czynniki omijające, podawane „na żądanie” lub w ramach profilaktyki (zgodnie z lokalną, rutynową praktyką). Chorzy z badania nieinterwencyjnego mogli następnie uczestniczyć w badaniu *HAVEN 1* (o ile spełnili kryteria włączenia) [29].

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 badanie, spełniające kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 6.2 – *HAVEN 1* (publikacja *Oldenburg 2017* [29] i publikacja *Oldenburg 2019* [31]). Dodatkowo do analizy włączono także abstrakt konferencyjny *Mancuso 2017* [20], w którym przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania *HAVEN 1* (z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku) i abstrakt konferencyjny *Oldenburg 2018* [30]. W wyniku przeszukiwania strony EMA, do analizy włączono 1 publikację, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do badania *HAVEN 1*: raport oceniający dla leku Hemlibra® wydany przez EMA w 2018 roku [11].

W czasie przeglądu do pozostałych badań z programu badawczego dla emicizumabu (tj. *HAVEN 2*, *HAVEN 3* i *HAVEN 4*) odnaleziono abstrakty konferencyjne lub odniesienia bibliograficzne, w których przedstawiono wstępne dane z tych badań, lecz badania te nie spełniały kryteriów włączenia w zakresie populacji (chorzy na hemofilię A bez inhibitora lub dzieci) bądź metodyki (badania jednoramienne¹²). Szczegółowy opis badań wykluczonych przedstawiono w rozdziale 11.5.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

¹² Zgodnie z kryteriami włączenia, badania jednoramienne miały zostać włączone tylko jeśli w ramach przeglądu nie odnaleziono badań z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do opracowania

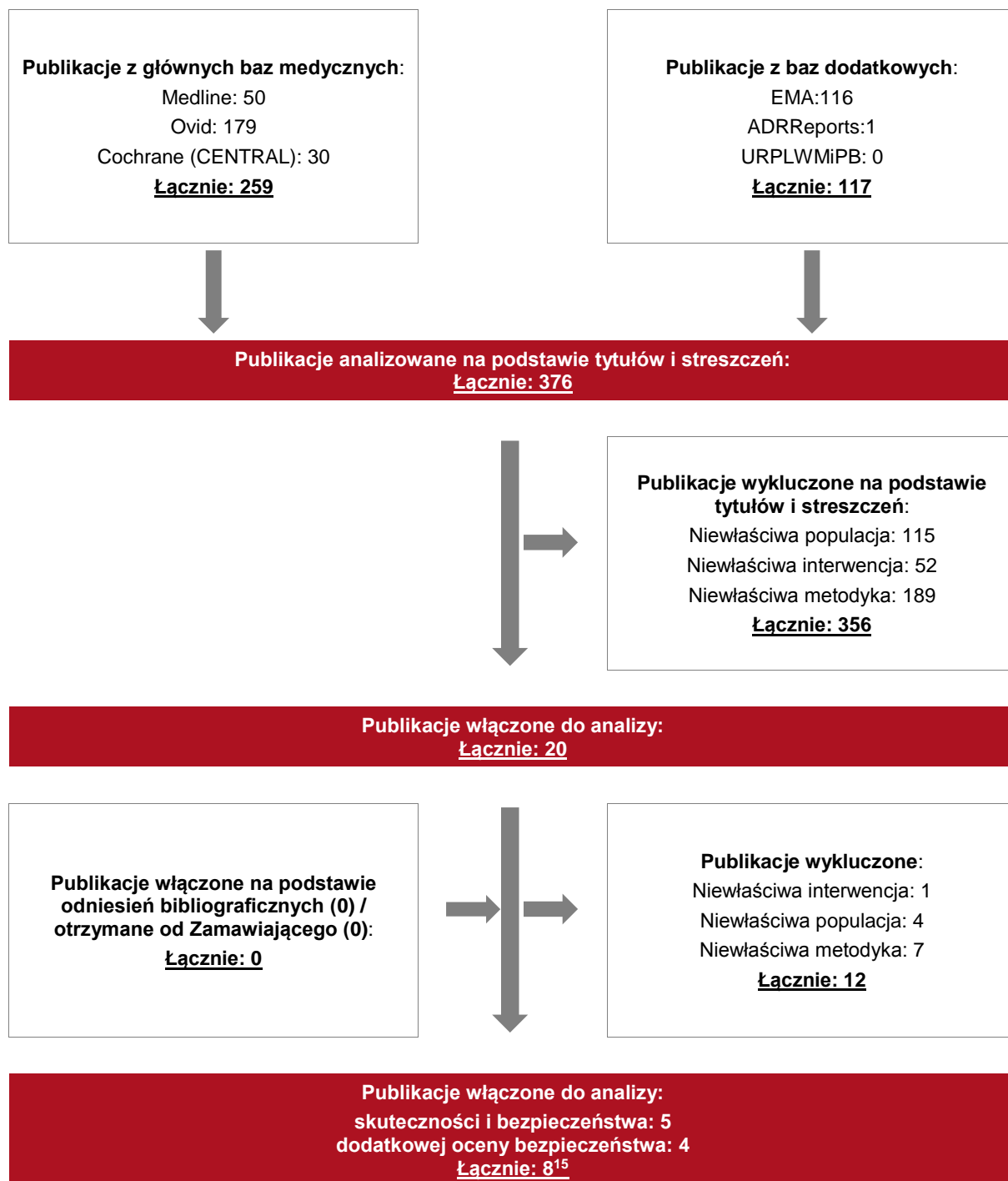
Analizę bezpieczeństwa uzupełniono dodatkowymi danymi pochodzącymi z *ChPL Hemlibra*[®] [7], komunikatu PRAC¹³ [35], bazy ADRReports [1] i raportu oceniającego dla leku Hemlibra[®] wydanego przez EMA w 2018 roku [11].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań przedstawiono w załączniku 11.5.

¹³ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹⁴ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



¹⁵dokument EMA 2018 uwzględniono w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa

6.4. Charakterystyka badania *HAVEN 1*

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, III fazy – badanie *HAVEN 1*, przeprowadzone u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, w którym m.in. porównano skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu stosowanego podskórnym raz w tygodniu w ramach profilaktyki względem braku profilaktyki oraz względem wcześniejszej profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem leków omijających.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *HAVEN 1* miało na celu wykazanie wyższej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej (*superiority*)¹⁶. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (badanie otwarte).

W publikacji *Oldenburg 2017* przedstawiono wyniki badania *HAVEN 1* dla analizy, w której dane odcięto 25 października 2016 roku. Mediana okresu obserwacji dla danych odciętych w październiku 2016 roku wynosiła około 24 tygodnie. W publikacji *Oldenburg 2019* wskazano, iż dane przedstawiono dla daty odcięcia danych w ramach analizy pierwotnej. W abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* i publikacji *EMA 2018* przedstawiono dodatkowe dane do badania *HAVEN 1* z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku (dane dla okresu obserwacji dłuższego o około 6 miesięcy).

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania zakwalifikowano młodzież (od 12 r.ż.) i dorosłych¹⁷ z wrodzoną hemofilią A (o dowolnym stopniu nasilenia), u których w wywiadzie stwierdzono inhibitor o wysokim mianie (miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII ≥ 5 jednostek Bethesda w mililitrze) i u których uprzednio podawano czynniki omijające w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”. Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 28 lat (zakres od 12 do 75 r.ż.)¹⁸. U większości chorych występowała hemofilia o ciężkim stopniu nasilenia. Indukcję immunotolerancji uprzednio przeprowadzono u 40% chorych w grupie A, 39% w grupie B, 67% w grupie C i 43% w grupie D. U większości (70%) chorych występowały

¹⁶ porównanie grupa A vs B oraz w ramach grupy C

¹⁷w tym chorych uczestniczących uprzednio w prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniu *NCT02476942*, w którym chorzy otrzymywali czynniki omijające – aPCC i rFVIIa

¹⁸ w grupie A i B chorzy poniżej 18 r.ż. stanowili około 11% wszystkich chorych, a w grupie C około 53% wszystkich chorych

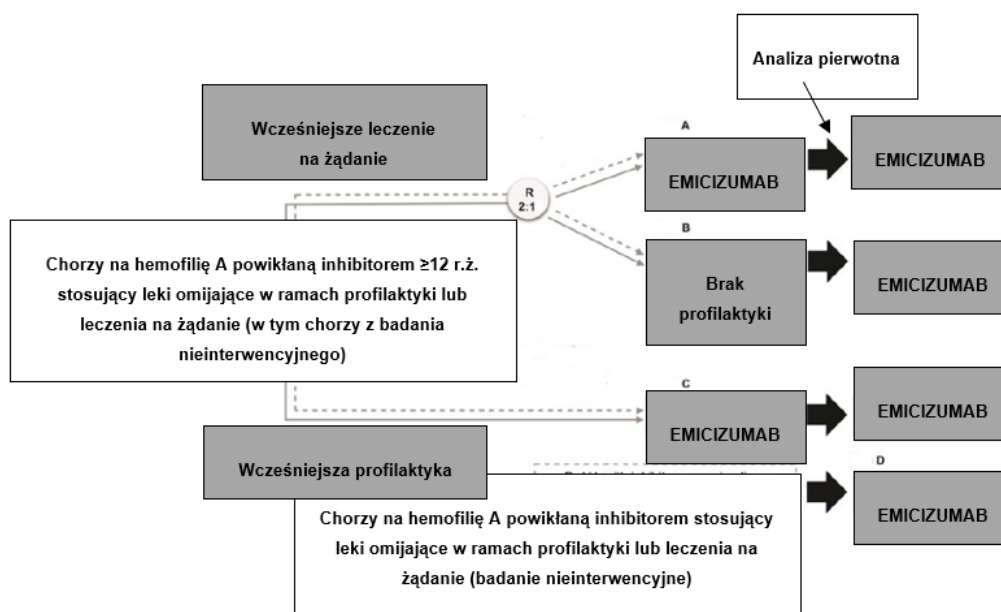
osłabione stawy, z częstymi nawrotami krwawień, określane mianem stawów docelowych (ang. *target joints*), a u 49% chorych występował więcej niż 1 taki staw.

Chorych, którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”, zrandomizowano¹⁹ (z zastosowaniem metody permutowanych bloków) w stosunku 2:1 do grupy A, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki lub do kontrolnej grupy B, w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI (ponieważ badanie było otwarte chorzy nie otrzymywali też podskórnych iniekcji kontrolnych). Dodatkowo w badaniu *HAVEN 1* wydzielono grupę C, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano czynniki omijające podawane w ramach profilaktyki. W grupie C chorzy w badaniu *HAVEN 1* otrzymywali EMI podawany w ramach profilaktyki. Do grupy D włączono w badaniu *HAVEN 1* chorych, którzy nie kwalifikowali się do włączenia do grupy A, B lub C przed zamknięciem grup. W grupie D chorzy także otrzymywali EMI w ramach profilaktyki. Chorzy przedzieleni do grupy B mogli otrzymać EMI w ramach profilaktyki po ukończeniu co najmniej 24 tygodni badania *HAVEN 1* (o ile pozostali w badaniu w grupie B). U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, u których podawano EMI, lek stosowano w tej samej dawce, tj. 3,0 mg/kg m. c., raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m.c. Chorzy mogli otrzymać „na żądanie” czynniki omijające w razie potrzeby (w przypadku wystąpienia krwawienia). Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c. raz w tygodniu, a jeśli wystąpiły u chorego co najmniej 2 spontaniczne istotne klinicznie krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania EMI po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. *loading-dose period*), chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/ kg raz w tygodniu.

¹⁹ chorzy w grupie C i D zostali przydzieleni bez randomizacji

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat przydziału chorych do grup w badaniu *HAVEN 1*.

Rysunek 3.
Schemat przydziału chorych do grup w badaniu *HAVEN 1*



Jak wskazano w publikacji *Oldenburg 2017* dla analizy, w której dane odcięto 25 października 2016 roku mediana ekspozycji na EMI wynosiła 24 tygodnie (zakres od 3,0 do 47,9) ogółem i 29,5 tygodnia (zakres od 3,3 do 47,9) w grupie A, 8 tygodni (zakres od 4,0 do 16,0) w grupie B (po rozpoczęciu terapii EMI), 19,0 tygodni w grupie C (zakres 5,9 do 45,0) tygodni i 5,8 tygodni w grupie D (zakres od 3,0 do 14,0) tygodni. Dla daty odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku, mediana (zakres) ekspozycji na emicizumab wynosiła 40,9 (0,1; 74,3) tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania *HAVEN 1*.

Tabela 10.
Charakterystyka badania HAVEN 1

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
HAVEN 1 (Oldenburg 2017 Oldenburg 2019, ab.konf. Mancuso 2017)	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (badanie otwarte)	Przedstawiono wyniki dla analizy, w której dane odcięto 25 października 2016 roku oraz wyniki analizy z datą odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli (w tym chorzy uczestniczący uprzednio w prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniu <i>NCT02476942</i>), z wrodzoną hemofilią A (o dowolnym stopniu nasilenia), u których w wywiadzie stwierdzono inhibitor o wysokim mianie (miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII ≥ 5 jednostek Bethesda w mililitrze) i u których uprzednio podawano czynniki omijające w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”.	Grupa A (N=35) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”. W badaniu <i>HAVEN 1</i> otrzymali EMI w ramach profilaktyki.	Grupa A, C i D oraz grupa B (po ukończeniu co najmniej 24 tygodni badania) EMI w ramach profilaktyki dawce 3,0 mg/kg m. c., raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m.c.. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c. raz w tygodniu lub, a jeśli wystąpiły u chorego, co najmniej 2 spontaniczne istotne kliniczne krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania EMI po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. <i>loading-dose period</i>), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3,0 mg/ kg raz w tygodniu.	Grupa B (co najmniej przez 24 tyg.) Brak profilaktyki EMI (ponieważ badanie było otwarte chorzy nie otrzymywali podskórnych iniekcji kontrolnych)
					Grupa B (N= 18) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”. W badaniu <i>HAVEN 1</i> nie otrzymali profilaktyki.		

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
					zamknięciem grup. W grupie D chorzy także otrzymywali EMI w ramach profilaktyki.		

Źródło: opracowanie własne

7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa emicizumabu na podstawie wyników badania *HAVEN 1*

Z uwagi na charakter opracowania w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dla głównych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanych w badaniu *HAVEN 1* w ramach następujących porównań:

- grupa A (chorzy uprzednio otrzymujący czynniki omijające „na żądanie”, stosujący w badaniu *HAVEN 1* emicizumab w ramach profilaktyki) vs grupa B (chorzy uprzednio otrzymujący leki omijające „na żądanie”, nie stosujący w badaniu *HAVEN 1* profilaktyki)²⁰;
- grupa C (chorzy uprzednio otrzymujący czynniki omijające w ramach profilaktyki, otrzymujący w badaniu *HAVEN 1* emicizumab w ramach profilaktyki) – wyniki po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynników omijających podawanych w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego (dane historyczne)²¹.

7.1. Roczny wskaźnik krwawień

7.1.1. Grupa A vs grupa B

W badaniu *HAVEN 1* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano wpływ leczenia cotygodniowymi profilaktycznymi dawkami EMI wśród chorych leczonych wcześniej „na żądanie” preparatami omijającymi, w porównaniu z brakiem profilaktyki (grupa A vs grupa B),

²⁰ Brak profilaktyki nie stanowi komparatora dla EMI w ramach niniejszego opracowania, ale wyniki dla porównania częstości występowania krwawień w grupie A vs B stanowiły w badaniu *HAVEN 1* pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki dla porównania grupa A vs B przedstawiono w opracowaniu dodatkowo

²¹ Wyniki podane w odnalezionych publikacjach do badania *HAVEN 1* dla grupy C wyłącznie po zastosowaniu EMI (tj. bez porównawczych wyników po zastosowaniu czynników omijających podawanych w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego) nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu

na liczbę krwawień wymagających podawania czynników krzepnięcia w czasie minimum 24 tygodni lub do chwili zakończenia leczenia.

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił 2,9 zdarzeń (95% CI: 1,7; 5,0) wśród chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki (grupa A, N=35 chorych). W przypadku chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki (grupa B, N=18 chorych) roczny wskaźnik krwawień wynosił 23,3 zdarzenia (95% CI: 12,3; 43,9). Wyniki przedstawione w publikacji *Oldenburg 2017* wskazują na istotną statystycznie (p-wartość wynosiła <0,001) i klinicznie redukcję ryzyka leczonych krwawień o 87% (RR=0,13) po zastosowaniu profilaktyki EMI, w porównaniu do braku profilaktyki.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść EMI stosowanego w ramach profilaktyki wykazano także we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień, w tym w krwawieniach spontanicznych, krwawieniach do stawów, krwawieniach do osłabionych stawów czy krwawieniach ogółem.

W abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* przedstawiono dodatkowo, zaktualizowane dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień dla daty odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku. W grupie A, u chorych kontynuujących w badaniu *HAVEN 1* stosowanie EMI w ramach profilaktyki roczny wskaźnik leczonych krwawień, roczny wskaźnik wszystkich krwawień, roczny wskaźnik krwawień spontanicznych leczonych czynnikami omijającymi i roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikami omijającymi był niższy niż w przypadku analizy dla daty odcięcia danych 25 października 2016 roku. Co ważne, niskie roczne wskaźniki krwawień odnotowano także u chorych, z grupy B, u których przez co najmniej 24 tygodnie nie stosowano żadnej profilaktyki, a następnie wdrożono profilaktykę EMI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		RR ^{^#} (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI ^{**})	N ^{***}	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 1 (Oldenburg 2017, EMA 2018)	Roczny wskaźnik krwawień, leczonych czynnikami omijającymi (pierwszorzędowy punkt końcowy)	ok. 24 tyg. data odcięcia danych 25 października 2016 roku	2,9 (1,7; 5,0)	35	23,3 (12,3; 43,9)	18	0,13 (0,057; 0,277)	TAK p<0,0001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		5,5 (3,6; 8,6)		28,3 (17,0; 47,3)		0,20 (0,102; 0,375)	TAK p<0,0001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikami omijającymi		1,3 (0,7; 2,2)		16,8 (9,9; 28,3)		0,08 (0,037; 0,154)	TAK p<0,0001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikami omijającymi		0,8 (0,3; 2,2)		6,7 (2,0; 22,4)		0,11 (0,025; 0,520)	TAK p=0,0050
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikami omijającymi		0,1 (0,0; 0,6)		3,0 (1,0; 9,1)		0,05 (0,009; 0,227)	TAK p=0,0002

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		EMI w ramach profilaktyki (po uprzednich ≥ 24 tygodniach braku profilaktyki) u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		RR	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 1 (ab.konf. Mancuso 2017)	Roczny wskaźnik krwawień, leczonych czynnikami omijającymi	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku	2,4 (1,34; 4,30)	35	1,0 (0,43; 2,50)	17	n/d	
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		4,5 (2,83; 7,06)		2,0 (1,03; 4,00)			
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikami omijającymi		0,9 (0,51; 1,65)		0,4 (0,16; 1,16)			
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikami omijającymi		0,6 (0,21; 1,89)		0,4 (0,14; 1,28)			
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów osłabionych, leczonych czynnikami omijającymi		0,1 (0,02; 0,43)		0,2 (0,05; 0,87)			

*okres obserwacji

**ang. *confidence interval* – przedział ufności

***N – liczba chorych w grupie

^ang. *risk ratio* – wskaźnik ryzyka

#dane przedstawione przez autorów publikacji

7.1.2. Grupa C

Według danych przedstawionych w publikacji *Oldenburg 2017* wśród 24 chorych w grupie C, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym, ryzyko wystąpienia leczonych krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki było istotnie statystycznie i klinicznie niższe o 79% (RR=0,21) niż w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynników omijających (p-wartość <0,001). Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 3,3 zdarzenia (95% CI: 1,3; 8,1) vs 15,7 zdarzeń (95% CI: 11,1; 22,3). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 12). Dodatkowo przedstawiono dane jednostkowe dla tych 24 chorych z grupy C, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym (Tabela 13).

W abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* przedstawiono zaktualizowane dane dla rocznego wskaźnika leczonych krwawień (data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku). Według tych danych profilaktyka EMI w porównaniu do zastosowania czynników omijających jest związana z istotną klinicznie i statystycznie (p<0,0001) redukcją ryzyka leczonych krwawień o 87% (RR=0,13).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki (grupa C, chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym)		Wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynnika z omijającymi (chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym)		RR* (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017, EMA 2018)</i>	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikami omijającymi	ok. 24 tyg. data odcięcia danych 25 października 2016 roku	3,3 (1,33; 8,08)	24	15,7 (11,08; 22,29)	24	0,21 (0,089; 0,486)	TAK p=0,0003
<i>HAVEN 1 (ab.konf. Mancuso 2017)</i>		data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku	2,1 (0,87; 5,13)		15,8 (11,24; 22,22)		0,13 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień	ok. 24 tyg. data odcięcia danych 25 października 2016 roku	5,5 (2,98; 10,26)		24,3 (18,11; 32,67)		0,23 (0,119; 0,435)	TAK p<0,0001
<i>HAVEN 1 (ab.konf. Mancuso 2017)</i>		data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku	3,8 (1,98; 7,16)		24,6 (18,42; 32,88)		0,15 (b/d)	TAK p<0,0001

*dane przedstawione przez autorów publikacji

Tabela 13.
Roczny wskaźnik krwawień (dane jednostkowe dla 24 chorych – data odcięcia danych 25 października 2016 roku)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Chory	Wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynników omijających (chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym)			EMI w ramach profilaktyki (grupa C, chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym)		
			OBS [dni]	Liczba zdarzeń	Roczny wskaźnik krwawień	OBS [dni]	Liczba zdarzeń	Roczny wskaźnik krwawień
HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	Krwawienia	1	313	39	45,5	85	9	38,7
		2	239	6	9,2	48	3	22,8
		3	127	11	31,6	175	8	16,7
		4	133	1	2,8	286	4	5,1
		5	113	2	6,5	224	3	4,9
		6	210	6	10,4	245	2	3,0
		7	131	7	19,5	246	1	1,5
		8	106	0	0	317	0	0
		9	77	0	0	296	0	0
		10	57	0	0	295	0	0
		11	84	4	17,4	282	0	0
		12	189	7	13,5	259	0	0
		13	272	31	41,6	240	0	0
		14	187	7	13,7	226	0	0
		15	253	5	7,2	224	0	0
		16	240	3	4,6	198	0	0
		17	243	21	31,6	181	0	0
		18	240	5	7,6	140	0	0
		19	322	7	7,9	118	0	0
		20	219	3	5,0	98	0	0
		21	345	16	16,9	93	0	0
		22	231	28	44,3	90	0	0
		23	313	12	14,0	58	0	0
		24	240	19	28,9	44	0	0

7.2. Jakość życia

W badaniu *HAVEN 1* jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. U chorych analizowano wynik uzyskany w ramach

kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią) i wynik kwestionariusza Haemo-QoL SF²² (ang. *Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży – wersja skrócona).

Haem-A-QoL to zwalidowany kwestionariusz zaprojektowany w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz ten zawiera 10 domen (46 pytań). Kwestionariusz Haemo-QoL SF to zwalidowane narzędzie zaprojektowane w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia w dwóch grupach wiekowych (tj. 4-7 r.ż. i 8-17 r.ż.). W ramach kwestionariusza ocenia się 9 domen (35 pytań). Wynik kwestionariuszy Haem-A-QoL i Haemo-QoL SF mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. W przypadku obu kwestionariuszy chorzy uczestniczący w badaniu *HAVEN 1* zostali poproszeni o ocenę swoich doświadczeń z ostatnich 4 tygodni poprzedzających wypełnienie kwestionariusza.

W badaniu *HAVEN 1* oceniano także stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. *index utility score*) w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen). W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia) a wskaźnik użyteczności w zakresie od -0,594 (ogromne trudności we wszystkich ocenianych domenach) do 1,0 (brak problemów we wszystkich domenach). Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia. Chorzy uczestniczący w badaniu *HAVEN 1* zostali poproszeni o ocenę stanu zdrowia w dniu, w którym uzupełniali kwestionariusz.

W przypadku wyników, dla których autorzy badania przedstawili skorygowaną wartość średnią wraz z 95% CI podanym na wykresie oraz wartość różnicy w skorygowanych średnich wraz z

²² W publikacji *Oldenburg 2019* przedstawiono wyniki dla tego kwestionariusza jedynie dla grupy C, ponieważ w grupie A i B zbyt mało chorych z podgrupy młodzieży uzupełniło ten kwestionariusz, by uzyskać wiarygodne wyniki

95% CI, odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) oraz MD (ang. *mean difference* – różnica średnich) wraz z 95% CI.

7.2.1. Ocena w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL

7.2.1.1. Średni wynik w 25 tyg.

Dane przedstawione poniżej wskazują, iż EMI stosowany w ramach profilaktyki u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem ma istotnie korzystny wpływ na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia chorych.

Jak wskazano w publikacji *Oldenburg 2019*, poprawę wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL obserwowano u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki już od 5. tygodnia leczenia i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 25. Różnica w skorygowanych wartościach średnich wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL między grupą stosującą EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) w 25. tygodniu leczenia była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymującej EMI, zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego.

Co więcej, w abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* wskazano, że wcześniej raportowana poprawa w zakresie jakości życia wykazana po 24 tygodniach stosowania EMI w ramach profilaktyki w porównaniu do braku profilaktyki, została potwierdzona także w przypadku zaktualizowanych danych dla daty odcięcia 21 kwietnia 2017 roku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Wyniki oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)**	IS
			Skorygowana średnia (95% CI)	N	Skorygowana średnia (95% CI)	N		
HAVEN 1 (Oldenburg 2019, EMA 2018 [^])	Całkowity wyniki kwestionariusza Haem-A-QoL	25 tyg.	29,2 (19,1; 34,2)*	26	43,21 (37,5; 57,3)*	14	14,01 (5,56; 22,45)	TAK p=0,0019**
	Wyniki kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego		32,61 (n/o) ^{^^}	26	54,17 (43,1; 70)*	14	21,55 (7,89; 35,22)	TAK p=0,0029**

*dane dla 95% CI odczytane z wykresu

**na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

[^]według informacji wskazanych w dokumencie EMA 2018 dane przedstawiono po 24 tygodniach leczenia dla N=14 chorych w grupie B i 25 chorych w grupie A

^{^^} z uwagi na bardzo niską jakość prezentacji danych 95% CI nie jest możliwy do określenia

7.2.1.2. Zmiana wyniku względem wartości początkowych

W 25. tygodniu trwania badania *HAVEN-1* zmiana wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych była w zdecydowanej większości rozpatrywanych domen oraz w przypadku wyniku ogółem większa w grupie otrzymującej EMI w ramach profilaktyki niż w grupie bez profilaktyki (wyjątek stanowiła domena dotycząca radzenia sobie z hemofilią oraz domena dotycząca partnerstwa i seksualności). Należy zauważyć, iż w grupie A w przypadku wyniku ogółem oraz we wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem domeny plany rodzinne odnotowano poprawę wyniku względem wartości początkowych. W grupie B poprawę wyniku względem wartości początkowych wykazano jedynie w domenie przyszłość i plany rodzinne. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej EMI) w przypadku wyniku ogółem oraz domen zdrowie fizyczne, uczucia, postrzeganie samego siebie, nauka i praca i leczenie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Zmiana wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		MD (95% CI)	IS
			Skorygowana średnia (SD)*	N	Skorygowana średnia (SD)*	N		
Zmiana wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych[^]								
HAVEN 1 <i>(Oldenburg 2019)</i>	Zdrowie fizyczne	25 tyg.	-19,8 (22,95)	25	0,4 (18,22)	14	-20,20 (-33,32; -7,08)	TAK
	Uczucia		-14,8 (28,45)	25	6,7 (15,08)	14	-21,50 (-35,17; -7,83)	TAK
	Postrzeganie samego siebie		-12,2 (19,50)	25	2,5 (16,24)	14	-14,70 (-26,14; -3,26)	TAK
	Sport i rozrywka		-9,8 (23,32)	15	2,1 (13,10)	11	-11,90 (-26,01; 2,21)	NIE
	Nauka i praca		-13,1 (15,30)	15	8,3 (27,78)	9	-21,40 (-41,13; -1,67)	TAK
	Radzenie sobie z hemofilią		-4,0 (19,65)	25	8,3 (19,76)	14	-12,30 (-25,20; 0,60)	NIE
	Leczenie		-9,3 (18,50)	25	2,2 (13,06)	14	-11,50 (-21,47; -1,53)	TAK
	Przyszłość		-13,8 (25,00)	25	-2,5 (24,43)	14	-11,30 (-27,42; 4,82)	NIE
	Plany rodzinne		10,9 (23,64)	9	-3,1 (19,35)	8	14,00 (-6,45; 34,45)	NIE
	Partnerstwo i seksualność		-2,3 (26,30)	25	3,6 (17,17)	14	-5,90 (-19,58; 7,78)	NIE
	Wynik ogółem		-10,7 (14,90)	25	2,5 (9,47)	14	-13,20 (-20,86; -5,54)	TAK

*SD obliczono na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

[^]ujemne wartości oznaczają poprawę wyniku względem wartości początkowych

7.2.1.3. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017*, w przypadku kwestionariusza Haem-A-QoL za istotną klinicznie uznaje się zmianę wyniku o 10 punktów w przypadku oceny w podskali dotyczącej zdrowia fizycznego oraz o 7 punktów w przypadku wyniku całkowitego.

W publikacji *Oldenburg 2019* wskazano, iż w czasie trwania badania *HAVEN 1* u większego odsetka chorych w grupie A (tj. chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki) niż w grupie B (tj. chorych bez profilaktyki) odnotowano poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i poprawę wyniku w domenie zdrowia fizycznego powyżej wartości progowej warunkującej odpowiedź na leczenie tj. zmianę wyniku o odpowiednio 7 i 10 punktów. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT²³ świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

²³ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Tabela 16.

Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
HAVEN 1 (Oldenburg 2019)	Istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL (wynik całkowity)*	25 tyg.	13 (52,0)	25	1 (7,1)	14	14,08 (1,59; 124,59)	0,45 (0,21; 0,69)	3 (2; 5)	TAK
	Istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego**		18 (72,0)		4 (28,6)		6,43 (1,51; 27,45)	0,43 (0,14; 0,73)	3 (2; 8)	TAK

*wartość progowa wynosi -7 punktów

**wartość progowa wynosi -10 punktów

7.2.2. Ocena w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L

7.2.2.1. Wynik oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L

Jak wskazano w publikacji *Oldenburg 2019*, poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L obserwowano u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki już od 5. tygodnia leczenia i poprawa ta utrzymywała się aż do tygodnia 25. W grupie chorych bez profilaktyki (grupa B) wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności w czasie trwania badania *HAVEN 1* pozostał zbliżony do wartości odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania lub uległ niewielkiemu obniżeniu. Różnica między grupami w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L między grupą stosującą EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) w 25. tygodniu leczenia była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymującej EMI, zarówno w przypadku wyniku zaprezentowanego na wizualnej skali analogowej, jak i w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Wyniki oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)**	IS
			Skorygowana średnia (95% CI)	N	Skorygowana średnia (95% CI)	N		
HAVEN 1 (Oldenburg 2019, EMA 2018^^)	EQ-5D-5L – wizualna skala analogowa	25 tyg.	84,08 (n/o)^*	30	74,36 (n/o)^*	16	-9,72 (-17,62, -1,82)	TAK p=0,0171**
	EQ-5D-5L – wynik indeksu użyteczności		0,81 (n/o)^*	30	0,65 (0,43; 0,79)*	16	-0,16 (-0,25, -0,07)	TAK p=0,0014**

*dane dla 95% CI odczytane z wykresu

**na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

^z uwagi na bardzo niską jakość prezentacji danych 95% CI nie jest możliwy do określenia

^^ według informacji wskazanych w dokumencie EMA 2018 dane przedstawiono po 24 tygodniach leczenia dla 29 chorych w grupie A i 16 chorych w grupie B

7.2.2.2. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017*, za istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L uznaje się zmiany o 7 i 0,07 punktów, odpowiednio w przypadku wyniku na wizualnej skali analogowej i w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności. W czasie trwania badania *HAVEN 1* u większego odsetka chorych w grupie A niż w grupie B odnotowano poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L przekraczającą wartość progową określoną jako odpowiedź na leczenie tj. odpowiednio 7 punktów w przypadku wyniku na wizualnej skali analogowej i 0,07 punktów w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki, a niskie wartości NNT świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 18.

Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
HAVEN 1 (Oldenburg 2019)	Istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L – wizualna skala analogowa*	25 tyg.	17 (56,7)	30	3 (18,8)	16	5,67 (1,33; 24,12)	0,38 (0,12; 0,64)	3 (2; 9)	TAK
	Istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L – wynik indeksu użyteczności**		15 (50,0)		2 (12,5)		7,00 (1,35; 36,28)	0,38 (0,13; 0,62)	3 (2; 8)	TAK

*wartość progowa wynosi 7 punktów

**wartość progowa wynosi 0,07 punktów

7.3. Nieobecność w pracy

Według danych przedstawionych w publikacji *Oldenburg 2019* w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania średni odsetek opuszczonych dni w pracy wynosił w grupie stosującej EMI w ramach profilaktyki 5% (95% CI: 0; 12) a w grupie bez profilaktyki 13% (95% CI: 2; 25). W czasie trwania badania wartości te pozostały zasadniczo niezmienione i wynosiły odpowiednio 7% w grupie A i 14% w grupie B²⁴. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²⁴W ab. konf. *Oldenburg 2018* wskazano 13%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

Tabela 19.
Odsetek opuszczonych dni w pracy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2019)</i>	Opuszczone dni w pracy [%]	25 tyg.	7 (12,70)	11**	14 (7,43)	7**	-7,00 (-16,31; 2,31)	NIE

*SD obliczono na podstawie wartości 95% CI podanego przez autorów publikacji

**chorzy pracujący zawodowo przed rozpoczęciem badania i w czasie trwania badania

7.4. Hospitalizacja

Według danych przedstawionych w publikacji *Oldenburg 2019* w czasie trwania badania *HAVEN 1* średnia liczba dni, w których chorzy poddani byli hospitalizacji była krótsza w grupie stosującej EMI w ramach profilaktyki niż w grupie bez profilaktyki i wynosiła odpowiednio 1,9 oraz 4,2 dni²⁵.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²⁵W *ab. konf. Oldenburg 2018* wskazano, iż średnia liczba dni, w których chorzy poddani byli hospitalizacji wynosiła 1,2 (SD:5,0) i 5,2 (SD:10,0) odpowiednio w grupie A i B. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

Tabela 20.
Liczba dni, w których chorzy poddani byli hospitalizacji

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		MD (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)*	N	Średnia (95% CI)*	N		
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2019)</i>	Hospitalizacja [dni]	25 tyg.	1,9 (0,0; 5,1)	b/d	4,2 (0,0; 8,9)	b/d	-2,3 (b/d)	b/d

*przedstawiono wartość średnią wraz z 95% CI podaną przez autorów publikacji

7.5. Ocena bezpieczeństwa

Według danych przedstawionych w publikacji *Oldenburg 2017*, ogółem w badaniu *HAVEN 1* wśród chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 9 chorych. Działania niepożądane odnotowano łącznie u 23 chorych. Odnotowano także 198 zdarzeń niepożądanych u 103 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie B i D była mniejsza niż w grupie A i C, ale należy zauważyć, iż okres obserwacji w grupie B i D też był krótszy.

Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wkłucia (15% chorych; 28 zdarzeń u 15 chorych). Wszystkie zdarzenia miały łagodny stopień nasilenia i ustąpiły, z wyjątkiem 1 zdarzenia (krwiaka w miejscu wstrzyknięcia) o umiarkowanym stopniu nasilenia, który wystąpił w 2. dniu badania i ustąpił w dniu 28.

Zakrzepowa mikroangiopatia i zakrzepica zostały odnotowane u 2 chorych (każde ze zdarzeń), u których podano wielokrotne infuzje aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny w związku z wystąpieniem krwawień. Oba zdarzenia dotyczące zakrzepowej mikroangiopatii ustąpiły po przerwaniu leczenia z zastosowaniem aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny. Żadne ze zdarzeń zakrzepowych nie wymagało leczenia przeciwzakrzepowego. W badaniu nie wykazano wystąpienia przeciwciał przeciw leкови.

Według danych z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku, przedstawionych w abstrakcie *Mancuso 2017*, EMI był dobrze tolerowany przez chorych. Nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych, które wymagałyby przerwania leczenia. Z uwagi na poprzednio raportowaną zakrzepową mikroangiopatię i zakrzepicę, które były związane ze skumulowaną dawką aPCC >100 j./kg przez ≥ 24 godziny, stosowanego w związku z wystąpieniem krwawień w czasie profilaktyki EMI, sponsor badania opracował wytyczne dotyczące stosowania czynników omijających w celu ograniczenia dalszego ryzyka. Po wdrożeniu tych wytycznych nie odnotowano nowych przypadków zakrzepowej mikroangiopatii i zakrzepicy.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie częstości występowania działań i zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach stosujących profilaktykę EMI w badaniu *HAVEN 1* (dane z datą odcięcia 25 października 2016 roku i/lub dane odcięte w kwietniu 2017 roku).

Tabela 21.
Profil bezpieczeństwa emicizumabu stosowanego w ramach profilaktyki

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			Grupa A		Grupa B*		Grupa C		Grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Działania niepożądane	13 (38,2)	34	1 (7,7)	13	9 (18,4)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		14 (41,2)	34	3 (17,6)	17	13 (26,5)	49	3 (27,3)	11
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (11,8)	34	1 (7,7)	13	4 (8,2)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		7 (20,6)	34	2 (11,8)	17	7 (14,3)	49	0 (0,0)	11
Zdarzenia niepożądane										
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Ogółem	29 (85,3)	34	7 (53,8)	13	35 (71,4)	49	2 (28,6)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		32 (94,1)	34	10 (58,8)	17	43 (87,8)	49	7 (63,6)	11
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	O ≥3. stopniu nasilenia	3 (8,8)	34	1 (7,7)	13	4 (8,2)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku	Prowadzące do zgonu	0 (0,0)	34	0 (0,0)	17	1 (2,0)	49	0 (0,0)	11
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (≥5% chorych)										
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Reakcje w miejscu wkłucia	8 (23,5)	34	1 (7,7)	13	5 (10,2)	49	1 (14,3)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		8 (23,5)	34	2 (11,8)	17	6 (12,2)	49	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			Grupa A		Grupa B*		Grupa C		Grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Ból głowy	3 (8,8)	34	1 (7,7)	13	6 (12,2)	49	2 (28,6)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		4 (11,8)	34	2 (11,8)	17	11 (22,4)	49	2 (18,2)	11
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Zmęczenie	3 (8,8)	34	1 (7,7)	13	2 (4,1)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Zakażenia górnych dróg oddechowych	7 (20,6)	34	0 (0,0)	13	2 (4,1)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		8 (23,5)	34	0 (0,0)	17	2 (4,1)	49	2 (18,2)	11
<i>HAVEN 1 (Oldenburg 2017)</i>	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	Ból stawów	2 (5,9)	34	1 (7,7)	13	3 (6,1)	49	0 (0,0)	7
<i>HAVEN 1 (EMA 2018)</i>	data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku		4 (11,8)	34	2 (11,8)	17	7 (14,3)	49	0 (0,0)	11

*dane w grupie B przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. Ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

Dodatkowo z publikacji *EMA 2018* przedstawiono porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa w grupie stosującej profilaktykę EMI względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A vs B).

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2018*, u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” i otrzymujących w badaniu *HAVEN 1*, EMI w ramach profilaktyki (grupa A) istotnie częściej niż w przypadku grupy nieotrzymującej profilaktyki występowały działania niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i reakcje w miejscu wkłucia. Ze zbliżoną częstością w obu grupach odnotowano zaś ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i mikroangiopatię zakrzepową.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Profil bezpieczeństwa (porównanie grupa A vs grupa B)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” (grupa B)		OR* (95% CI)	RD** (95% CI)	IS***
			n (%)	N	n (%)	N			
HAVEN 1 (EMA 2018)	Działania niepożądane	data odcięcia danych 25 października 2016 roku	13 (38,2)	34	0 (0,0)	18	7,39 (2,00; 27,29)	0,38 (0,21; 0,56)	TAK
	Ciężkie zdarzenie niepożądane		4 (11,8)		4 (22,2)		0,47 (0,10; 2,14)	-0,10 (-0,33; 0,12)	NIE
	Zdarzenia niepożądane ogółem		29 (85,3)		9 (50,0)		5,80 (1,54; 21,81)	0,35 (0,09; 0,61)	TAK
	Zdarzenie niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia		3 (8,8)		4 (22,2)		0,34 (0,07; 1,72)	-0,13 (-0,35; 0,08)	NIE
	Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0,0)		0 (0,0)		Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		2 (5,9)		0 (0,0)		4,76 (0,25; 90,21)	0,06 (-0,05; 0,17)	NIE
	Reakcje w miejscu wkłucia		8 (23,5)		0 (0,0)		5,89 (1,23; 28,24)	0,24 (0,08; 0,39)	TAK
	Mikroangiopatia zakrzepowa		1 (2,9)		0 (0,0)		4,62 (0,07; 284,07)	0,03 (-0,07; 0,13)	NIE

*ang. *odds ratio* – iloraz szans

**ang. *risk difference* – różnica ryzyka

***z uwagi na brak szczegółowych danych na temat czasu, dla którego przedstawiono częstość występowania zdarzeń w grupie A i potencjalne różnice w czasie zbierania danych w grupie A i B, odstąpiono od obliczania parametrów NNT/NNH

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa leku Hemlibra®

Dodatkowa ocena leku Hemlibra® została wykonana na podstawie:

- ChPL Hemlibra®;
- komunikatu PRAC;
- danych ze strony internetowej ADRReports;
- raportu oceniającego EMA 2018.

8.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Hemlibra®

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji chorego nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego choremu.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny.

W badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Objawy świadczące o poprawie obserwowano po upływie jednego tygodnia po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra®. Tak szybka poprawa różni się od typowego przebiegu klinicznego obserwowanego w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym oraz klasycznych mikroangiopatii zakrzepowej, takich jak zakrzepowa płamica małopłytkowa. Chory, który wznowił stosowanie leku Hemlibra® po rozwiązaniu kwestii mikroangiopatii zakrzepowej, nadal był bezpiecznie leczony. Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia

mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem Hemlibra® w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o mikroangiopatii zakrzepowej, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i chorzy/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra® po całkowitym ustąpieniu mikroangiopatii zakrzepowej. W przypadku, gdy chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z wysokim ryzykiem mikroangiopatii zakrzepowej (np. mających mikroangiopatię zakrzepową w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny

W badaniu klinicznym u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy chorzy otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra® objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca. Chory, który wznowił stosowanie leku Hemlibra® po rozwiązaniu kwestii mikroangiopatii zakrzepowej, nadal był bezpiecznie leczony. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać terapię produktem leczniczym Hemlibra® w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchylenia w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i chorzy/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra® po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy chory otrzymujący leczenie

profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®

Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®. Lekarze powinni omówić ze wszystkimi chorymi i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Lek Hemlibra® zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza chorego. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależę od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania mikroangiopatii lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc, w pierwszych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia mikroangiopatii i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®, u których stosowano jedynie rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa). Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki lekiem Hemlibra®.

Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

Emicizumab zastępuje aktywność kofaktora tenazy w aktywowanym czynniku VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji oraz czas kaolinowo-kefalinowy, mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Testy badające aktywność czynnika VIII metodą chromogenną mogą być wytwarzane z użyciem ludzkich lub bydlęcych białek krzepnięcia. Testy zawierające ludzkie czynniki krzepnięcia reagują z emicizumabem, jednak mogą przeszacowywać kliniczne działanie hemostatyczne emicizumabu. Natomiast testy zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności czynnika VIII, zarówno endogennego, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII.

Emicizumab zachowuje aktywność w obecności inhibitorów skierowanych przeciwko czynnikowi VIII i dlatego będzie odpowiedzialny za fałszywie ujemne wyniki krzepnięciowego testu Bethesda oceniającego funkcjonalne zahamowanie czynnika VIII. Można natomiast używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o czynnik VIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu. Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu in vivo, jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Podsumowując, u chorych otrzymujących lek Hemlibra® wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu

zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII. Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia chorych z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu ten wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Populacja pediatryczna

Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych leczonych przynajmniej jedną dawką leku Hemlibra® były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i głowy (14%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech chorych (0,8%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra® wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były mikroangiopatia zakrzepowa, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na zbiorczych danych z czterech badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4] i badanie pediatryczne BH29992 – HAVEN 2), w których łącznie 373 chorych płci męskiej z hemofilią A otrzymało przynajmniej

jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra® w ramach rutynowej profilaktyki. W badaniach uczestniczyło 266 (71%) osób dorosłych, 47 (13%) nastolatków (≥ 12 do < 18 lat), 55 (15 %) dzieci (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1 %) niemowląt i małych dzieci (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 33 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III u chorych otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra® zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Odpowiednie kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 23.

Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zdarzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, zakrzepica zatoki jamistej*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni	Bardzo często
		Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często

* Zaburzenia naczyń są drugorzędną klasą w klasyfikacji układów i narządów w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Mikroangiopatia zakrzepowa

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej były zgłaszane u mniej niż 1% (3/373) chorych oraz u 9,7% (3/31) chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia wystąpiły, gdy podczas leczenia chorym podano przeciętnie skumulowaną ilość >100 j./kg

mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Chorzy mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden chory wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra® po ustąpieniu mikroangiopatii zakrzepowej, nie obserwowano nawrotu mikroangiopatii zakrzepowej.

Zdarzenia zakrzepowe

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% chorych (2/373) oraz u 6,5% chorych (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia chorym podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC >100 j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden chory wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra® po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego.

Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC²⁶ u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej.

Mikroangiopatia zakrzepowa lub zdarzenia zakrzepowe nie były związane z żadnym z pozostałych przypadków zastosowania aPCC. Spośród wszystkich przypadków leczenia aPCC 68% stanowiły przypadki podania tylko jednej infuzji dawki < 100 j./kg mc.

²⁶Przypadek leczenia aPCC definiuje się jako wszystkie dawki aPCC otrzymane przez chorego, z dowolnej przyczyny, aż do czasu, gdy nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca 36 godzin. Obejmuje wszystkie przypadki leczenia aPCC, z wyjątkiem tych, które miały miejsce w pierwszych 7 dniach oraz tych, które wystąpiły 30 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra®

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były bardzo często zgłaszane (20% chorych) w badaniach klinicznych. Wszystkie zdarzenia obserwowane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 95% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami był rumień w miejscu wstrzyknięcia (11%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (3%).

Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 107 chorych, z których 5 (5%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 55 (51%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 47 (44%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra® był na ogół spójny u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC

W komunikacie wskazano, iż zidentyfikowano nowe informacje na temat znanego ryzyka zdarzeń krwotocznych u chorych stosujących emicizumab. W związku z niedawno wydanym komunikatem dotyczącym pięciu zgonów u chorych leczonych emicizumabem, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii uznał iż podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić szczegółowe informacje w ramach następnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania emicizumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego

związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 23 marca 2019 roku.

Tabela 24.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych emicizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia układu nerwowego	4
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia naczyniowe	23
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8
Zaburzenia żołądka i jelit	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	20
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	17
Badania diagnostyczne	10
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	2

Łącznie odnotowano 87 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących emicizumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzenia naczyniowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *EMA 2018*

W raporcie oceniającym EMA, wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu Hemlibra® i aPCC wymieniono zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz mikroangiopatię zakrzepową.

Wśród potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu Hemlibra® wskazano:

- zagrażające życiu krwawienie z powodu błędnej interpretacji wyników standardowego testu koagulacyjnego (wyniki testu mogą być niewiarygodne u chorych leczonych EMI);
- immunogenność;
- reakcję anafilaktyczną / wstrząs anafilaktyczny i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości.

W dokumencie *EMA 2018* wskazano, iż możliwości terapeutyczne u chorych z hemofilią A, u których rozwinęły się inhibitory, są ograniczone. U chorych stosuje się czynniki omijające. Ogólnie obserwowany w badaniach klinicznych rozmiar efektu dla produktu leczniczego Hemlibra® jest spójny. Wykazano poprawę wszystkich parametrów związanych z krwawieniem, w tym częstości występowania krwawienia do stawów, co pozytywnie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia późniejszych powikłań u chorych na hemofilię A. **Uwzględniając wpływ leku na jakość życia, można wskazać iż skuteczność leku jest klinicznie znacząca.**

Profil bezpieczeństwa emicizumabu jest akceptowalny. U chorych zgłaszano głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę i bóle głowy. Zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z danymi wstępnymi i nie wskazano żadnych dodatkowych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Ogólnie stosunek korzyści do ryzyka dla leku Hemlibra® jest pozytywny.

9. Część ekonomiczna i finansowa

CEL I ZAKRES

Celem tej części analizy jest ocena efektywności kosztowej leku Hemlibra® (emicizumab; EMI) stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (FVIII). Czynniki krzepnięcia omijające (ang. *bypassing agents*; BPA), na których opiera się obecnie profilaktyka w tej grupie chorych są finansowe w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

Zapewnienie powszechnej dostępności emicizumabu, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla chorych wskazanych przez Radę Programu jest jednym z celów szczegółowych Programu (cel IV modułu *Narodowego Programu*). Lek Hemlibra® nie był dotychczas finansowany w ramach obowiązującego programu polityki zdrowotnej. W lutym 2018 r. wydano decyzję o dopuszczeniu do obrotu na terenie Unii Europejskiej ocenianego produktu leczniczego, co stwarza możliwość do włączenia leku do ww. programu i finansowania go ze środków publicznych.

W ramach niniejszej analizy zostanie także oszacowany wpływ na budżet płatnika (Minister Zdrowia) refundacji nowej terapii.

METODYKA

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie emicizumab (EMI) w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII porównano z czynnikami omijającymi (BPA). Obecnie finansowanymi w ramach Programu czynnikami omijającymi są: koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrates*; aPCC) oraz rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa).

Do oceny opłacalności stosowania emicizumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik

kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykonano *de novo* model ekonomiczny, w którym uwzględniono dane kosztowe zgodne z warunkami polskiej praktyki klinicznej. Wprowadzono także polskie dane dotyczące umieralności oraz zaimplementowano wyniki skuteczności klinicznej dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki (badanie *HAVEN 1*), która uprzednio uczestniczyła w badaniu nieinterwencyjnym (ang. *non-interventional study*, NIS) stosując profilaktykę z wykorzystaniem czynników omijających. Możliwa zatem była analiza danych wewnątrzsobniczych pod kątem oceny częstości krwawień występujących w trakcie profilaktyki EMI w porównaniu z częstością krwawień w ramach profilaktyki prowadzonej preparatami omijającymi, udokumentowaną w badaniu NIS przed włączeniem do badania *HAVEN 1*.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Minister Zdrowia) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

9.1. Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Hemlibra® (emicizumab) w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”. Obecnie obowiązujący program został opracowany na lata 2019 – 2023 [21] i stanowi kontynuację leczenia chorych z hemofilią i innymi skazami krwotocznymi leczonych w ramach poprzedniej edycji programu oraz przewiduje włączenie do terapii (zarówno w zakresie profilaktyki, jak i leczenia epizodycznego) wszystkich nowo zidentyfikowanych pacjentów chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, którzy spełniają kryteria włączenia do Programu.

Wnioskowanym wskazaniem do stosowania EMI jest rutynowa profilaktyka epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII. Obecnie w Programie w tej grupie chorych finansowane są:

- ⊗ leczenie epizodyczne („na żądanie”);

- ⊕ długoterminowa profilaktyka krwawień;
- ⊕ program wywołania immunotolerancji (ang. *immune tolerance induction*, ITI).

ITI jest jedyną metodą prowadzącą do eradykacji inhibitora, w związku z tym w analizie przyjęto, iż chorzy włączeni do profilaktyki EMI lub BPA mieli w przeszłości podejmowane próby wywołania immunotolerancji, lecz zakończyły się one niepowodzeniem (lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia).

9.2. Analiza ekonomiczna

9.2.1. Strategia analityczna

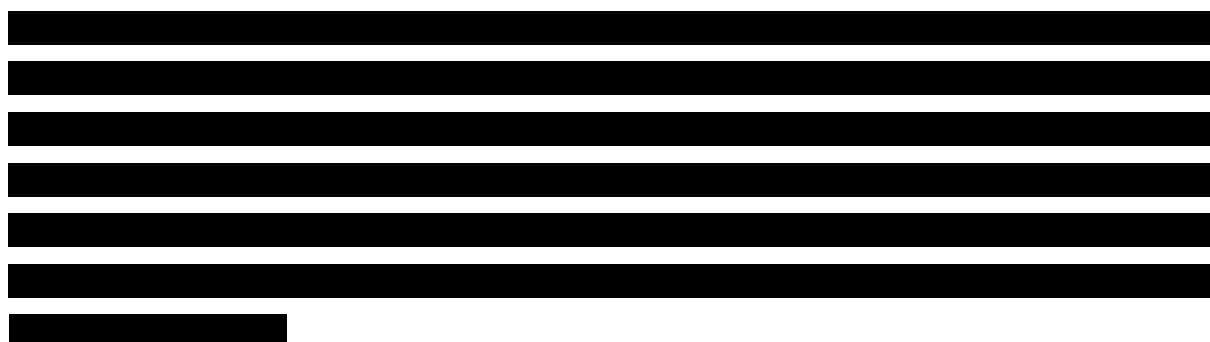
Analiza ekonomiczna opiera się na modelu Markowa wykonanym *de novo*, w którym uwzględniono wyniki porównania częstości krwawień w profilaktyce EMI względem profilaktyki BPA stosowanymi w Polsce w długoterminowej profilaktyce krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model ekonomiczny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową). W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [45]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [46]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014—2016* [27] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

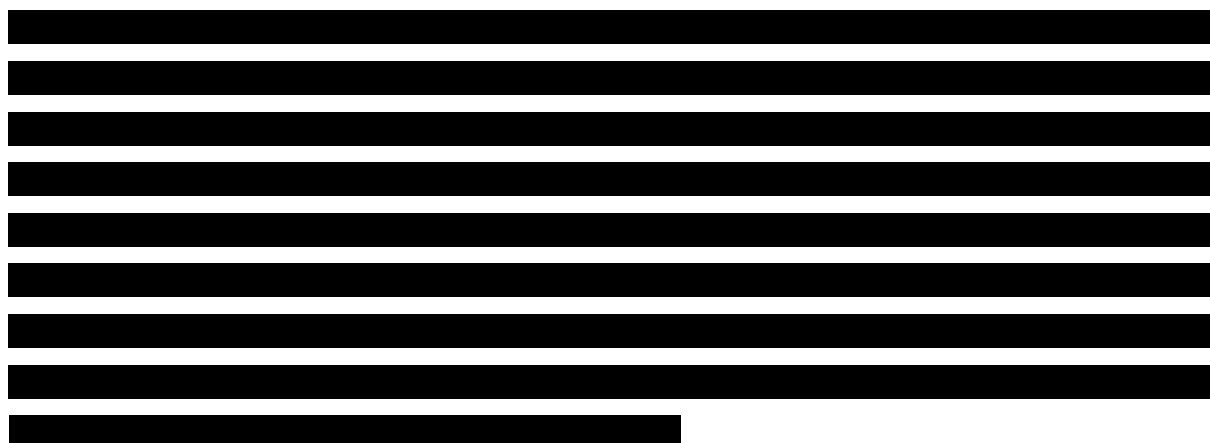
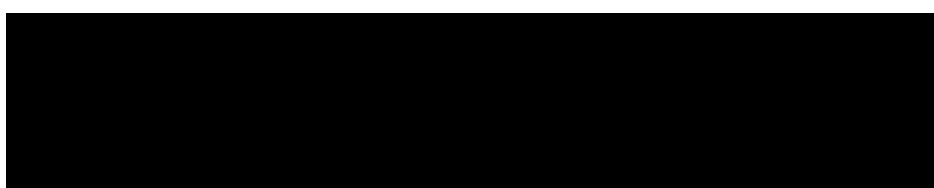
9.2.2. Modelowanie

9.2.2.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).



Rysunek 4.
Struktura modelu (stany) uwzględniona w analizie ekonomicznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2.2.2. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami

[Redacted text block]

[Redacted text block]

27 [Redacted text block]

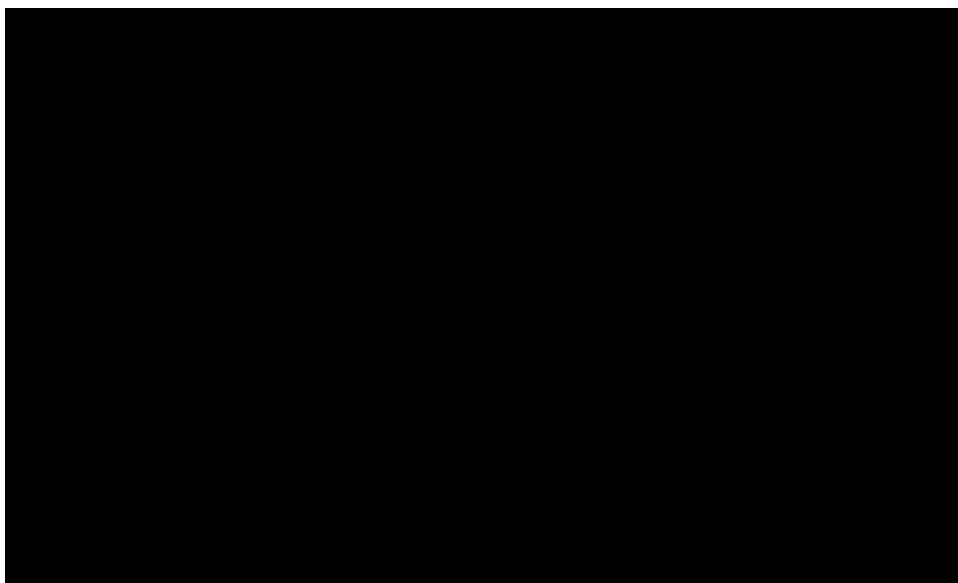
28 [Redacted text block]

[Redacted text block]

Na poniższym rysunku przedstawiono funkcję przeżycia całkowitego OS (ang. *overall survival*) stworzoną z wykorzystaniem powyższych założeń. [Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 5.
Krzywa przeżycia chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę krwawień wyznaczona w analizie



[Redacted text block]

9.2.2.3. Wyniki zdrowotne w modelu

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

9.2.2.4. Jakość życia w modelu

W ramach przeprowadzonej analizy wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia w analizowanym wskazaniu. Badania analizowano biorąc pod uwagę kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Należy zaznaczyć, iż jakość życia mierzona w populacji chorych włączonych do badania *HAVEN-1* (rozdział 7.2.) dotyczyła porównania kohorty poddanej profilaktyce z wykorzystaniem EMI vs. kohorty bez profilaktyki. Otrzymane wyniki zatem nie odzwierciedlają różnicy w analizowanym porównaniu, tj. profilaktyki EMI vs. profilaktyki czynnikami omijającymi inhibitor.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do analizy skuteczności klinicznej.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych przeszukano bazę Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień

odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR QoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	583 278
2	"Haemophilia A" OR "Hemophilia A" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor VIII Deficiencies"	21 434
3	#1 and #2	926
4	"Inhibitor"	618 361
5	#3 and #4	161

Data ostatniego wyszukiwania: 09.04 2019

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 161 publikacji. Po przeprowadzeniu wstępnej selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów, do analizy oceny jakości życia włączono ostatecznie publikację *Neufeld 2012*.

Badanie *Neufeld 2012* zostało przeprowadzone w celu określenia wpływu epizodów krwawienia na jakość życia pacjentów chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem oraz ich rodzin. Grupę badaną stanowili pacjenci z historią przynajmniej 4 krwawień w ciągu wcześniejszych 3 miesięcy, stosujący w tym czasie jako pierwszą linię terapii rekombinowany czynnik FVIIa. Chorzy lub ich opiekunowie prowadzili dzienniki oceny jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariuszy EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach), EQ-5D-VAS oraz 11-stopniowej skali bólu Likerta.

EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej. Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Włączone do analizy wartości z publikacji *Neufeld 2012* wraz z oszacowaną jakością życia dla obu ramion przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wartości jakości życia włączone do analizy wraz z oszacowanymi wartościami dla obu porównywanych ramion

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

30 [Redacted text]

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

9.2.2.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.2.6. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów

zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w obecnie. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

9.2.3. Analiza kosztów

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie z perspektywy płatnika publicznego (Minister Zdrowia) uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków podawanych w ramach profilaktyki i leczenia epizodów krwawień;
- ⊗ koszty zabiegu ortopedycznego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W celu obliczenia kosztów stosowania uwzględnianych technologii medycznych w analizowanym wskazaniu konieczne było wyznaczenie dawek leków w stosowaniu profilaktyki krwawień i w leczeniu epizodów krwawień oraz cen stosowanych preparatów.

9.2.3.1. Dawkowanie leków

Leczenie chorych w analizowanym wskazaniu wymaga zindywidualizowanej terapii. Dawkowanie leków (zarówno wielkość dawek, jak i częstość ich podawania) jest uzależnione od kilku czynników, w tym wagi chorego, stanu klinicznego i ciężkości jego zaburzeń, umiejscowienia oraz rozległości krwawień, a także skuteczności klinicznej podawanych leków.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniowego (ChPL) Hemlibra®* [7], określono, że w profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A powikłanych inhibitorem czynnika VIII przez pierwsze 4 tygodnie chorym podawana będzie dawka nasycająca wynosząca 3 mg/kg mc. raz na tydzień, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie leków uwzględnione w analizie w leczeniu epizodów krwawień zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej w ramach leczenia epizodów krwawień, w przeliczeniu na epizod krwawienia

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

9.2.3.2. Koszt leków

Zakup koncentratów czynników krzepnięcia dokonywany jest przez Narodowe Centrum Krwi za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a następnie przekazywany ośrodkom regionalnym leczenia hemofilii. Analiza postępowań przetargowych publikowanych na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia pozwoliła na określenia kosztów tych koncentratów w 2018 r. Koszty zostały określone w przeliczeniu na jednostki czynników omijających.

Koszt emicizumabu na jednostkę mg/kg mc. określił Podmiot odpowiedzialny. Ceny leków uwzględnionych w analizie zostały zawarte w poniższej tabeli.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków stosowanych w profilaktyce krwawień oraz leczeniu epizodów krwawień uwzględniające opisane wyżej dawkowanie, wagę pacjenta w modelu oraz roczne liczby epizodów krwawień (ABR) w obu porównywanych interwencjach.

Tabela 31.

Koszt leków stosowanych w analizowanym wskazaniu w leczeniu profilaktycznym krwawień oraz leczeniu epizodów krwawień, z podziałem na cykle

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

9.2.3.3. Koszt zabiegu ortopedycznego

W ramach dodatkowych kosztów różniących porównywane technologie medyczne uwzględniono koszt zabiegu ortopedycznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Oszacowane średnie koszty zabiegu ortopedycznego oraz jego osłony, wraz z ostatecznymi kosztami włączonymi do analizy zostały przedstawione w tabeli.

Tabela 33.
Koszt zabiegu ortopedycznego oraz osłonowej dawki leków uwzględniony w analizie

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

W poniższej tabeli przedstawiono całkowity koszt różniący w analizowanym wskazaniu oraz składowe związane z profilaktyką i leczeniem krwawień w obu porównywanych ramionach.

Tabela 34.
Całkowity koszt w analizowanym wskazaniu wraz z uwzględnieniem składowych tego kosztu z podziałem na cykle

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

9.2.4. Podsumowanie założeń i danych wejściowych

Tabela 35.
Dane wejściowe do modelu

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

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

9.2.5. Wyniki analizy

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). W poniższej tabeli przedstawiono łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych, koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, inkrementalne wartości kosztów oraz QALY.

Tabela 36.
Wyniki analizy ekonomicznej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.6. Analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie, a także dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

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

[REDACTED]

9.2.7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę opłacalności stosowania emicizumabu w profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem. W analizie dokonano porównania profilaktyki z zastosowaniem EMI z profilaktyką z wykorzystaniem czynników omijających.

W celu oceny opłacalności stosowania emicizumabu we wskazanej populacji chorych oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja o zakwalifikowania EMI do finansowania w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w długoterminowej profilaktyce krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem. Ponadto, finansowanie emicizumabu wpłynie na poprawę zależnej od zdrowia jakości życia chorych z hemofilią A.

9.3. Analiza wpływu na budżet

9.3.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych

leku Hemlibra® (emicizumab) w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

9.3.2. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie rejestru chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne prowadzonej przez Narodowe Centrum Krwi.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od 2020 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej (profilaktyka EMI) oraz porównywanej w analizie ekonomicznej opcji terapeutycznej (profilaktyka BPA).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości niższe od zera oznacza to oszczędności finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. Przeprowadzono analizę scenariuszy dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych założeń uwzględnianych w niniejszej analizie.

9.3.3. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu Ministra Zdrowia w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*. Obecnie finansowanymi w ramach Programu czynnikami omijającymi stosowanymi w profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem są: koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrates*; aPCC) oraz rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłanych inhibitorem.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

9.3.4. Populacja

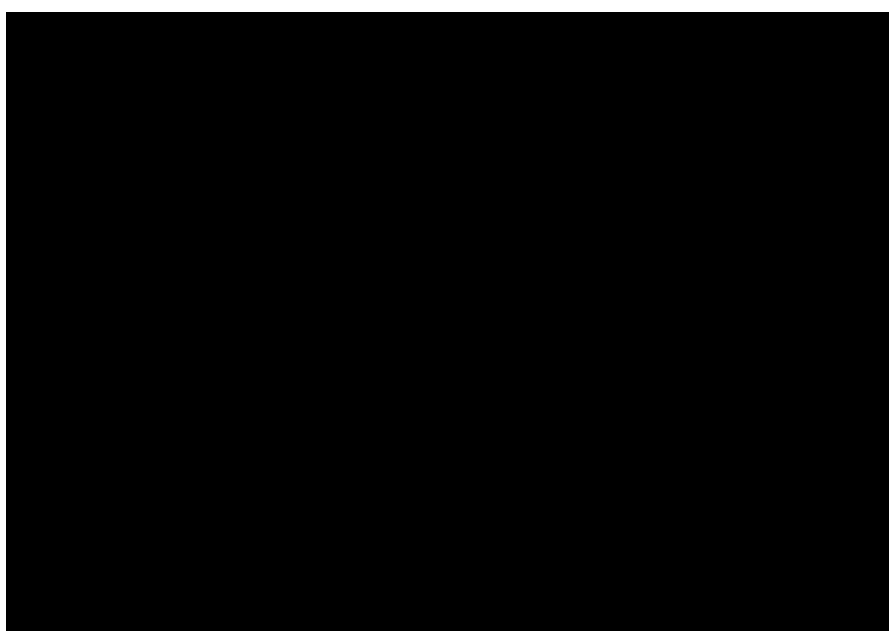
Oszacowanie populacji docelowej leku Hemlibra® wykonano w trzech wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, wykorzystując dane Narodowego Centrum Krwi.



The table content is completely redacted with black bars.



Tabela 39.
Prognoza liczebności populacji docelowej leku Hemlibra®



Uwzględniając dawkowanie zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Hemlibra®, tj.

- ⊕ dawka początkowa: 3 mg/kg masy ciała x 1 tydzień przez 4 pierwsze tygodnie;
- ⊕ dawka podtrzymująca: 1,5 mg/kg masy ciała x tydzień od 5 tygodnia

oraz przeciętną masę ciała wyznaczoną na podstawie badania *HAVEN 1* u chorych z inhibitorem wynoszącą 67,6 kg wyznaczono zapotrzebowanie na lek Hemlibra® w latach 2020-2023 w populacji docelowej.

Tabela 40.
Prognoza liczby miligramów leku Hemlibra®

Następnie wyznaczono liczbę opakowań leku Hemlibra® wymaganą do dostarczenia prognozowanej w powyższej tabeli liczby miligramów. Przyjęto założenia, dotyczące udziałów w rynku EMI oraz wewnętrznych udziałów poszczególnych prezentacji leku Hemlibra® w scenariuszu nowym, zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 41.
Udziały leku Hemlibra® w scenariuszu nowym w profilaktyce krwawień

Tabela 42.
Udziały poszczególnych prezentacji leku Hemlibra®

W poniższych tabelach zaprezentowano liczby opakowań oszacowane na podstawie założeń dotyczących udziałów w rynku.

Tabela 43.
Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariancie minimalnym

Tabela 44.
Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariancie prawdopodobnym

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

Tabela 45.
Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariancie maksymalnym

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

Na podstawie oszacowania populacji docelowej oraz udziałów technologii wnioskowanej w rynku określono liczbę chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu finansowania jej w ramach Programu.

Tabela 46.
Liczba chorych, u których leku Hemlibra® będzie stosowany w profilaktyce krwawień

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

9.3.5. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym (4-letnim), z perspektywy płatnika publicznego (Minister Zdrowia).

Tabela 47.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (mIn PLN)

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

9.3.6. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w tabeli (Tabela 37).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

9.3.7. Wnioski z analizy wpływu na budżet

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Hemlibra® (emicizumab) do *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Finansowanie EMI w długoterminowej profilaktyce krwawień chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

10. Podsumowanie i dyskusja

Hemofilia A jest wrodzonym, ciężkim zaburzeniem, w przebiegu którego krew chorego nie krzepnie prawidłowo. U zdrowej osoby, gdy występuje krwawienie, czynnik VIII łączy czynniki krzepnięcia IXa i X, co jest niezbędne do wytworzenia się skrzepu krwi, powstrzymującego krwawienie. Osoby z hemofilią A cierpią na całkowity brak lub nie mają wystarczającej ilości czynnika krzepnięcia VIII. Prowadzi to do niekontrolowanego i często samoistnego krwawienia. W zależności od stopnia nasilenia hemofilii, osoby z hemofilią A mogą krwawić m.in. do stawów lub mięśni. Krwawienia te często powodują ból i mogą prowadzić do przewlekłego obrzęku, deformacji, zmniejszonej ruchliwości i powodować uszkodzenie stawów. Oprócz wpływu na jakość życia danej osoby, krwawienia te mogą zagrażać życiu, jeśli występują do ważnych narządów, takich jak mózg [41, 29].

Hemofilia A dotyka około 320 000 osób na całym świecie, w tym u około 50-60% chorych występują zaburzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Obecnie w ramach opieki standardowej u chorych stosuje się profilaktyczne, dożylnie infuzje czynnika VIII podawane 2-3 razy w tygodniu. Poważnym powikłaniem leczenia hemofilii A jest rozwój inhibitorów koncentratu czynnika krzepnięcia VIII. Inhibitory to przeciwciała, które wiążą się i blokują skuteczność koncentratu czynnika krzepnięcia VIII, co utrudnia, a nawet uniemożliwia uzyskanie poziomu czynnika VIII wystarczającego do kontrolowania krwawienia. Inhibitory rozwijają się u około 30% chorych stosujących koncentraty czynnika VIII. W leczeniu hemofilii A u chorych z wysokim mianem inhibitorów stosuje się eradykację inhibitora za pomocą tolerancji immunologicznej, jednak metoda ta nie eliminuje inhibitorów u około 20-40% leczonych pacjentów. Jest ona również czasochłonna i uciążliwa, szczególnie dla dzieci, które często wymagają chirurgicznej implantacji linii żył centralnych. Gdy nie można już stosować FVIII do kontrolowania krwawienia, chorych z inhibitorami można leczyć za pomocą czynników, które omijają FVIII. Stosuje się terapię „na żądanie” bądź profilaktykę czynnikami omijającymi (rekombinowany aktywowany czynnik VII lub aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny), ale opcje te nie są tak skuteczne jak FVIII, zwłaszcza u w przypadku chorych cierpiących na częste krwawienia, głównie do stawów docelowych, które trudno kontrolować nawet przy dużych dawkach środków omijających. Czynniki omijające działają krótko i mogą wymagać częstego podawania za pomocą infuzji dożylnych, szczególnie w przypadku leczenia profilaktycznego, z długimi czasami wlewów dożylnych. Może to czasami powodować problemy z przestrzeganiem przez chorych zaleceń dotyczących leczenia. Zwiększone

krwawienie wynikające z leczenia choroby, które nie jest optymalne, prowadzi do progresji bólu i niepełnosprawności w związku z progresją choroby stawów [41, 29, 11].

W związku z powyższym u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenia terapii, która pozwoli na przezwycięzenie problemów związanych z obecnie stosowanymi lekami, tj. koniecznością częstego podawania leków, rozwojem inhibitorów czynnika VIII i potrzebą częstego dostępu żylnego [11, 39]. Fakt ten potwierdza także opinia Prezesa Irlandzkiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię oraz Europejskiego Konsorcjum Hemofilii, według którego od ponad 20 lat nie wprowadzono do leczenia żadnego nowego leku dla chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorami czynnika krzepnięcia VIII, w związku z czym istnieje pilne zapotrzebowanie na innowacyjne metody leczenia, które pozwoliłyby na opanowanie krwawień i ograniczyłyby niekorzystny wpływ choroby na jakość życia [15].

Emicizumab łączy aktywowany czynnik IX i czynnik X w celu przywrócenia funkcji aktywowanego czynnika VIII, potrzebnego do skutecznej hemostazy. Z uwagi na unikalną strukturę, nie przewiduje się by na emicizumab wpływały istniejące inhibitory czynnika VIII lub by indukował on rozwój nowych inhibitorów [29]. Emicizumab można podawać raz na tydzień (dawka nasycająca), a następnie raz na tydzień, raz na dwa tygodnie, albo raz na cztery tygodnie (dawka podtrzymująca), poprzez wstrzyknięcie gotowego do użycia roztworu podskórnym [7].

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji chorych na hemofilię A jest obecnie analizowana w ramach programu badawczego, którego podstawę stanowią cztery badania III fazy:

- ⊗ *HAVEN 1 (NCT02622321)*: otwarte badanie randomizowane, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczeni czynnikami omijającymi w profilaktyce lub jako leczenie na żądanie. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu;
- ⊗ *HAVEN 2 (NCT02795767)*: badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyły głównie dzieci poniżej 12 r.ż., chore na hemofilię A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczone czynnikami omijającymi. W badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu;

- ⊗ *HAVEN 3 (NCT02847637)*: badanie randomizowane, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A bez inhibitora. EMI podawano w badaniu raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie;
- ⊗ *HAVEN 4 (NCT03020160)*: badanie jednoramienne, otwarte w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A z inhibitorem lub bez inhibitora. EMI podawano w badaniu co 4 tygodnie.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono główne wyniki z badania *HAVEN 1*, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę EMI podawanego podskórnie w ramach profilaktyki raz w tygodniu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem. Głównym celem badania było porównanie rocznego wskaźnika krwawień leczonych czynnikami omijającymi wśród chorych otrzymujących uprzednio czynniki omijające, podawane „na żądanie”, stosujących w badaniu profilaktykę z zastosowaniem EMI, względem chorych nieotrzymujących w badaniu profilaktyki (grupa A vs B). Przedstawione w ramach niniejszego opracowania wyniki badania *HAVEN 1* wskazują, iż zastosowanie EMI w ramach profilaktyki było związane z istotnie statystycznie i klinicznie niższym ryzykiem krwawień leczonych czynnikami omijającymi (o 87%) niż w przypadku braku profilaktyki. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły także dane dla drugorzędowych punktów końcowych (u chorych stosujących EMI odnotowano niższy wskaźnik krwawień spontanicznych czy krwawień do stawów).

Analiza częstości występowania krwawień leczonych czynnikami omijającymi, wśród chorych uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym, wykazała, iż ryzyko krwawień leczonych czynnikami omijającymi po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki było o 79% niższe niż w przypadku zastosowania w ramach profilaktyki czynników omijających. Wyniki badania *HAVEN 1* wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną. Zakrzepowa mikroangiopatia została odnotowana jedynie u chorych, u których podano wielokrotne infuzje aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny w związku z wystąpieniem krwawień. Co ważne, zaktualizowane dane do badania *HAVEN 1* dla dłuższego okresu obserwacji (o około 6 miesięcy) przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Mancuso 2017* potwierdziły, iż EMI stosowany w ramach profilaktyki powoduje istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia krwawień w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem, tj. czynnikami omijającymi oraz że terapia EMI jest dobrze tolerowana.

Istotny statystycznie i klinicznie korzystny wpływ EMI stosowanego w ramach profilaktyki odnotowano także w zakresie jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia. Poprawę

wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i kwestionariusza EQ-5D-5L obserwowano u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki już od 5. tygodnia leczenia i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 25. W czasie trwania badania *HAVEN 1* u większego odsetka chorych w grupie A (tj. chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki) niż w grupie B (tj. chorych bez profilaktyki) odnotowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i poprawę wyniku w domenie zdrowia fizycznego. U większego odsetka chorych w grupie A niż w grupie B odnotowano także istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Wstępne wyniki jednoramiennego, otwartego, wieloośrodkowego badania *HAVEN 2*, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę EMI podawanego podskórnie raz w tygodniu u dzieci poniżej 12 r.ż. chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem są spójne z wynikami badania *HAVEN 1*, prowadzonego wśród osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż.. W badaniu wykazano, że u 87% dzieci otrzymujących emicizumab w ramach profilaktyki nie odnotowano leczonych krwawień. Dane farmakokinetyczne wskazują, że taka sama dawka emicizumabu jest odpowiednia dla dzieci, tak jak dla dorosłych i młodzieży. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z emicizumabem w badaniu *HAVEN 2* były łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia i objawy przeziębienia (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła) [39].

Również wstępne dane z trwającego badania *HAVEN 4*, w którym EMI podawano w ramach profilaktyki co 4 tygodnie są spójne z wynikami pozostałych badań klinicznych dla EMI. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8 tygodni, 85,7% z 7 chorych miało zero krwawień w czasie stosowania EMI w ramach profilaktyki. W badaniu *HAVEN 4* nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych, niezidentyfikowanych w poprzednich badaniach. Dane te pozwalają wnioskować, iż lek Hemlibra® umożliwia chorym na hemofilię A powikłaną inhibitorem wybór schematu dawkowania (raz w tygodniu lub co 4 tygodnie), który będzie im bardziej odpowiadał [41].

W rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa EMI, wskazano że najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej jedną

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, emicizumab stosowany w ramach profilaktyki powoduje zmniejszenie obciążenia leczeniem (lek w dawce podtrzymującej może być podawany raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, albo raz na cztery tygodnie) i chorobą (m.in. istotna klinicznie i statystycznie redukcja ryzyka krwawień) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem. EMI potencjalnie może stanowić nowy standard leczenia wśród chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Załączniki

11.1. Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023*

Moduł	Przeznaczenie leków	Kryteria kwalifikacji	Kryteria wyłączenia
<p>Moduł 1</p> <p>Zapewnienie produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku pacjenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. koncentratu czynnika VIII³³, 2. koncentratu czynnika IX³⁴, 3. koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem, 3. program immunotolerancji, 4. profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku, 5. profilaktyka chorego z inną niż hemofilią A lub B skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu klinicznym, 	<p>Stwierdzenie lub podejrzenie następujących skaz krwotocznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hemofilia A, 2. hemofilia A powikłana inhibitorem, 3. nabyta hemofilia A, 4. hemofilia B, 5. hemofilia B powikłana inhibitorem, 6. choroba von Willebranda, 7. nabyty zespół von Willebranda, 8. niedobory fibrynogenu, 9. niedobór protrombiny, 10. niedobór czynnika V, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zgon, 2. nie potwierdzenie się podejrzenia skazy krwotocznej, 3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (<i>np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytej hemofilii A</i>), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.

³³ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (*jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego*), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

³⁴ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (*jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego*), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

<p>4. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC, 5. koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC), 6. koncentratu czynnika VII, 7. koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, 8. koncentratu fibrynogenu, 9. koncentratu czynnika XIII, 10. desmopresyny dożyłnej, 11. desmopresyny donosowej.</p>	<p>niezależnie od wieku oraz obecności inhibitora, 6. leczenie ambulatoryjne, 7. leczenie szpitalne.</p>	<p>11. niedobór czynnika VII (hypoprokonwertynemia), 12. niedobór czynnika X, 13. niedobór czynnika XI, 14. niedobór czynnika XIII, 15. złożony niedobór czynnika V i czynnika VIII, 16. złożony wrodzony niedobór czynnika II, czynnika VII, czynnika IX i czynnika X, 17. obecność inhibitora fibrynogenu, czynnika II, V, VII, X, XI lub XIII (allo-lub autoprzeciwciał), 18. Trombastenia Glanzmanna, 19. zespół Bernarda-Souliera, 20. inne wrodzone trombocytopatie, 21. nosicielki hemofilii A i B z graniczną aktywnością czynnika VIII lub IX oraz dodatnim wywiadem krwotocznym, 22. osoby z graniczną aktywnością czynnika von Willebranda oraz dodatnim wywiadem krwotocznym.</p>	
<p>Moduł 2 1. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. 2. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczo pochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB.</p>	<p>1. Leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. program immunotolerancji (<i>o ile niemożliwe jest wykazanie odpowiedzialności podmiotu odpowiedzialnego za wytworzenie inhibitora</i>), 3. leczenie ambulatoryjne, 4. leczenie szpitalne.</p>	<p>Dzieci i dorośli, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczo pochodnych koncentratów czynnika VIII i IX w następujących skazach krwotocznych: 1. hemofilia A, 2. hemofilia A powikłana inhibitorem, 3. hemofilia B, 4. hemofilia B powikłana inhibitorem.</p> <p>W wyjątkowych przypadkach dla dorosłych oraz dzieci, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczo pochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX, a działania niepożądane zostały udokumentowane i zgłoszone do URPLW MiPB.</p>	<p>1. Zgon, 2. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (<i>np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytej hemofilii A</i>), 3. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.</p>

<p>3. W przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (<i>nie dotyczy pkt 1 i 2</i>) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.</p>			
<p>Moduł 3 Zapewnienie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka u chorych na chorobę von Willebranda o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku, 3. program immunotolerancji, 4. leczenie ambulatoryjne, 5. leczenie szpitalne. 	<p>Choroba von Willebranda lub nabyty zespół von Willebranda w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zagrożenia przeładowaniem czynnika VIII lub 2. braku reakcji na koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ustanie zagrożenia przeładowaniem czynnika VIII, 2. zgon, 3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (<i>np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda</i>), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.
<p>Moduł 4 Zapewnienie produktów emicizumabu, wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.</p>	<p>Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po poprzedniej opinii AOTMiT.</p>	<p>Spełnianie łącznie trzech kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu, 2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, 3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych, 2. zgon, 3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (<i>np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda</i>), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.

11.2. Program lekowy

ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67) – załącznik B.15.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW 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 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX osoczo pochodny:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany:</p> <p>30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p>	<p>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:</p> <p>a) czas krwawienia (metodą Copley'a),</p> <p>b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>c) czas protrombinowy (PT),</p> <p>d) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFag);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);</p> <p>7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na</p>

<p>hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji. <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z</p>	<ol style="list-style-type: none"> dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu; <p>2) czynnik IX: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin; od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin; szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> RTG stawów - nie częściej niż raz w roku; USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku; NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>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.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku; aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; obecność przeciwciał anti-HBs; obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV; przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV; przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV; USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; badanie ogólne moczu.
--	---	--

<p>hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. 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.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> stwierdzenie obecności nowo powstałego 		<p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny). <p>2.4. Oznaczanie inhibitora:</p> <ol style="list-style-type: none"> do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy; w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce. <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>inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18 roku życia.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnienie 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. 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.
--	--	---

ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67) – załącznik B.94.

Opis poniższego programu lekowego uwzględnia koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW 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 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia 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 osoczo pochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>c) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>d) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu:</p> <p>a) wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25- 65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>c) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</p> <p>d) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu:</p> <p>a) wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25- 65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.</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:</p> <p>e) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>f) czas protrombinowy (PT),</p> <p>g) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych: HBsAg i antyHCV, a w przypadku dodatniego wyniku – odpowiednio HBV PCR i/lub HCV PCR;</p> <p>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 weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z</p>

<p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu. <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <ol style="list-style-type: none"> dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu. <p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <ol style="list-style-type: none"> dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu. <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od</p>	<p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie odpowiednio czynnika VIII lub rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu do zabiegu, według schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 12 godzin; od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 18-24 godzin; szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> RTG stawów - nie częściej niż raz w roku; USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku; NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>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.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> aminotransferaza alaninowa (AIAT) co najmniej raz w roku; aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; obecność przeciwciał anti-HBs; obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV; przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV; przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV; USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; badanie ogólne moczu. <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w</p>
---	---	--

<p>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.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; 2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy; 2) ukończenie 18 roku życia. 		<p>ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 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>2.4. Oznaczanie inhibitora:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; 2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy; 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce. <p>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> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
---	--	--

<p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</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>
--	--	---

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – badania pierwotne

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] oraz dodatkowo #1 tn i #2 pt
#1*	(emicizumab OR Hemlibra OR ACE910 OR "ace 910" OR "rg 6013" OR rg6013 OR ro5534262)	85	30	261
#2	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	14 154 337	n/d	14 727 605
#3	#1 AND #2	50	30**	179

*w słowniku *EmTree – Tool* zidentyfikowano dodatkowo synonim „ro 5534262”, który nie został ostatecznie uwzględniony w strategii, gdyż w bazie Medline zapytanie to poszerzało liczbę trafień (w bazie Medline według danych przedstawionych w szczegółach wyszukiwania na stronie internetowej bazy Medline, dla tego zapytania wyszukiwanie było prowadzone dla zapytania ro [All Fields] zamiast „ro 5534262” [All Fields])

**publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) - 30, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 0 (I etap)

Data wyszukiwania: 29.03.2019 r.

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 50.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency)	Hemlibra	41
	Emicizumab	75
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 29.03.2019 r.

11.5. Publikacje wykluczone

Tabela 51.

Powody wykluczenia publikacji

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Callaghan 2017</i> [5]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono analizę dotyczącą leczenia krwawień u chorych stosujących jednocześnie profilaktykę EMI i czynniki omijające badaniu <i>HAVEN 1</i> , przed i po wprowadzeniu odpowiednich wytycznych. Brak wyników dla porównania badanej interwencji względem wybranych komparatorów.
<i>Callaghan 2018</i> [4]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>HAVEN 1</i> . W abstrakcie przedstawiono dane w podgrupach chorych, u których wykonano ITI i chorych bez ITI. Wyniki przedstawiono jedynie dla grupy A i B. Dane liczbowe przedstawiono jedynie na wykresie. Z uwagi na bardzo niską jakość prezentacji danych na wykresie odstępiono od przedstawienia tych danych w niniejszym opracowaniu.
<i>Jimenez-Yuste 2017</i> [16]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do jednoramiennego badania <i>HAVEN 4</i> , w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A z inhibitorem lub bez inhibitora.
<i>Kruse-Jarres 2017</i> [17]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki do jednoramiennego badania <i>HAVEN 2</i> , w którym uczestniczyły głównie dzieci poniżej 12 r.ż.
<i>Kruse-Jarres 2019</i> [18]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono retrospektywną analizę <i>post-hoc</i> dotyczącą występowania spontanicznych krwawień w badaniu <i>HAVEN 1</i> . Wyniki

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych stosujących EMI (w tym chorych, u których zmieniono terapię na EMI mimo początkowego przydziału do grupy bez profilaktyki).
<i>Nogami 2016</i> [24]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania I/II fazy, w którym uczestniczyli chorzy z Japonii.
<i>Nogami 2017</i> [25]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania I/II fazy, w którym uczestniczyli chorzy z Japonii.
<i>Oldenburg 2017</i> [32]	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do badania nieinterwencyjnego w ramach, którego chorzy stosowali czynniki omijające.
<i>Oldenburg 2018a</i> [28]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>HAVEN 1</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dla punktów końcowych uwzględnionych w raporcie innych danych niż te, które już zostały uwzględnione na podstawie włączonych publikacji.
<i>Shima 2015</i> [43]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym uczestniczyli chorzy z Japonii.
<i>Shima 2016</i> [44]	Niewłaściwa populacja	Nierandomizowane badanie eskalacji dawki, w którym uczestniczyli chorzy z Japonii.
<i>Young 2017</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki do jednoramiennego badania <i>HAVEN 2</i> , w którym uczestniczyły głównie dzieci poniżej 12 r.ż.

Źródło: opracowanie własne

11.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 52.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 53.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania hemofilii A w Polsce w podziale na grupy wiekowe	19
Tabela 2. Potencjalne czynniki ryzyka rozwoju inhibitora	20
Tabela 3. Leki hemostatyczne najczęściej stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem	23
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A powikłanej inhibitorem	26
Tabela 5. Opis polskich wytycznych w odniesieniu do leczenia krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem	30
Tabela 6. Charakterystyka kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym*	37
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®	40
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	43
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	46
Tabela 10. Charakterystyka badania HAVEN 1	55
Tabela 11. Roczny wskaźnik krwawień	59
Tabela 12. Roczny wskaźnik krwawień	62
Tabela 13. Roczny wskaźnik krwawień (dane jednostkowe dla 24 chorych – data odjęcia danych 25 października 2016 roku)	63
Tabela 14. Wyniki oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL	66
Tabela 15. Zmiana wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych	68

<u>Tabela 16. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL</u>	70
<u>Tabela 17. Wyniki oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L</u>	72
<u>Tabela 18. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L</u>	74
<u>Tabela 19. Odsetek opuszczonych dni w pracy</u>	76
<u>Tabela 20. Liczba dni, w których chorzy poddani byli hospitalizacji</u>	78
<u>Tabela 21. Profil bezpieczeństwa emicizumabu stosowanego w ramach profilaktyki</u>	80
<u>Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (porównanie grupa A vs grupa B)</u>	83
<u>Tabela 23. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®</u>	89
<u>Tabela 24. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych emicizumabem</u>	92
<u>Tabela 25. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych</u>	101
<u>Tabela 26. Wartości jakości życia włączone do analizy wraz z oszacowanymi wartościami dla obu porównywanych ramion</u>	103
<u>Tabela 27. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie w ramach leczenia profilaktycznego</u>	106
<u>Tabela 28. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej w ramach leczenia epizodów krwawień, w przeliczeniu na epizod krwawienia</u>	107
<u>Tabela 29. Ceny leków uwzględnionych w analizie</u>	107
<u>Tabela 30. Odsetki wykorzystania danych czynników omijających w leczeniu profilaktycznym oraz w leczeniu epizodów krwawień w ramieniu emicizumabu oraz czynników omijających</u>	108

<u>Tabela 31. Koszt leków stosowanych w analizowanym wskazaniu w leczeniu profilaktycznym krwawień oraz leczeniu epizodów krwawień, z podziałem na cykle</u>	109
<u>Tabela 32. Świadczenia wraz z ich kosztem uwzględnione w celu oszacowania średniego ważonego kosztu zabiegu ortopedycznego w analizowanym wskazaniu</u>	110
<u>Tabela 33. Koszt zabiegu ortopedycznego oraz osłonowej dawki leków uwzględniony w analizie</u>	112
<u>Tabela 34. Całkowity koszt w analizowanym wskazaniu wraz z uwzględnieniem składowych tego kosztu z podziałem na cykle</u>	112
<u>Tabela 35. Dane wejściowe do modelu</u>	112
<u>Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej</u>	114
<u>Tabela 37. Warianty oraz parametry wykorzystane w analizie wrażliwości</u>	116
<u>Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości CUA</u>	119
<u>Tabela 39. Prognoza liczebności populacji docelowej leku Hemlibra®</u>	126
<u>Tabela 40. Prognoza liczby miligramów leku Hemlibra®</u>	126
<u>Tabela 41. Udziały leku Hemlibra® w scenariuszu nowym w profilaktyce krwawień</u>	127
<u>Tabela 42. Udziały poszczególnych prezentacji leku Hemlibra®</u>	127
<u>Tabela 43. Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariacie minimalnym</u>	127
<u>Tabela 44. Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariacie prawdopodobnym</u>	128
<u>Tabela 45. Liczba opakowań leku Hemlibra® w wariacie maksymalnym</u>	128
<u>Tabela 46. Liczba chorych, u których leku Hemlibra® będzie stosowany w profilaktyce krwawień</u>	128
<u>Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (mln PLN)</u>	129

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości BIA	131
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – badania pierwotne	152
Tabela 50. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	153
Tabela 51. Powody wykluczenia publikacji	153
Tabela 52. Ocena jakości danych wg skali Jadad	154
Tabela 53. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	155

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm postępowania – hemofilia A powikłana inhibitorem	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	51
Rysunek 3. Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>HAVEN 1</i>	54
Rysunek 4. Struktura modelu (stany) uwzględniona w analizie ekonomicznej	97
Rysunek 5. Krzywa przeżycia chorych na hemofilię A stosujących profilaktykę krwawień wyznaczona w analizie	99

14. Bibliografia

1. ADRReports, http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html (data dostępu: 29.03.2019 r.)
2. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O. i in., *Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors*, Haemophilia 2014; 20(1):65-72.
3. Armstrong E., Astermark J., Baghaei F. i in., *Nordic Hemophilia Guidelines, Version 1*, Guidelines of the Nordic Hemophilia Council, 2015
4. Callaghan M., Kuebler P., Gao L. i in., *Characterization Of The Impact Of Prior ITI On Patient Outcomes In Haven1*, American Journal of Hematology 4th Biennial Summit of the Thrombosis and Hemostasis Societies of North America, THSNA 2018., E10-E11
5. Callaghan M.U., Negrier C., Young G. i in., *Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance during emicizumab prophylaxis: Analyses from the haven 1 study.*, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination), 2017
6. Charakterystyka produktu leczniczego Feiba NF®, http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Feiba_NF.pdf (data dostępu 19.03.2019 r.)
7. Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144017/anx_144017_pl.pdf (data dostępu 2.04.2019 r.)
8. Charakterystyka produktu leczniczego NovoSeven®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136967/anx_136967_pl.pdf (data dostępu 19.03.2019 r.)
9. Collins P. W. Chalmers E., Hart D. P. i in., *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*, British Journal of Haematology 2013, 160: 153-170
10. Earnshaw S.R, Graham C.N, McDade C.L. i in., *Factor VIII alloantibody inhibitors: cost analysis of immune tolerance induction vs. prophylaxis and on-demand with bypass treatment*, Haemophilia. 2015; 21(3):310-9
11. EMA, *Assessment report Hemlibra*, 25 January 2018, 1-126

-
12. Fischer K., Pouw M.E., Lewandowski D., *A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A*, Haematologica. 2011 May;96 (5): 738-43
 13. Giangrande P., Hermans C., O'Mahony B. i in., *European principles of inhibitor management in patients with haemophilia*. EAHAD, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018, 13 (66), 1-6
 14. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Emicizumab*, 2018, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf (data dostępu 2.04.2019 r.)
 15. *Hemofilia – przełom w zasięgu ręki*, <http://www.medexpress.pl/hemofilia-przelom-w-zasiegu-reki/69428> (data dostępu 16.03.2019 r.)
 16. Jimenez-Yuste V., Shima M., Fukutake K. i in., *Emicizumab Subcutaneous Dosing Every 4 Weeks for the Management of Hemophilia A: Preliminary Data from the Pharmacokinetic Run-in Cohort of a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study (HAVEN4)*., Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017
 17. Kruse-Jarres R., Callaghan M.U., Croteau S.E. i in., *Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of emicizumab in persons with hemophilia a with inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2)*., Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017.
 18. Kruse-Jarres R., Trzaskoma B., Raimundo K. i in., *Timing of treated spontaneous bleeding in persons with haemophilia A (PwHA) with inhibitors in the HAVEN 1 study*, Haemophilia 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders. Czech Republic., 2019, 25 Supplement, 160-161
 19. Mahlangu J., Oldenburg J., Callaghan M. i in., *Bleeding Events and Safety Outcomes in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Inhibitors: The First Large, Prospective, Multicenter, Non-interventional Study (NIS) from a Real-World Setting*, Abstrakt ISTH Academy 2017
 20. Mancuso M.E., Callaghan M.U., Kruse-Jarres R i in., *Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with hemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: Updated analyses from the haven 1 study*. Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination), 2017, 1-2
-

-
21. Minister Zdrowia, *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023*, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023> (data dostępu 17.03.2019 r.)
 22. National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council; (MASAC) *recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised April 2018)*; 2018, 1-18
 23. Neufeld E.J., Recht M., Sabio H. i in., *Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia*, Value Health 2012;15(6):916-25
 24. Nogami K., Hanabusa H., Taki M. i in., *Updated results of an ongoing long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in hemophilia A patients with or without inhibitors.*, Haemophilia. Conference: 32th International Congress of the World Federation of Hemophilia, WFH 2016. United States. 22 (Supplement 4) (pp 76), 2016
 25. Nogami K., Taki M., Matsushita T. i in., *Updated results of a long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in haemophilia A patients.*, British Journal of Haematology. Conference: 57th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology. United Kingdom. 176 (Supplement 1) (pp 112), 2017
 26. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.*, Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 32
 27. *Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016*; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (data dostępu 19.03.2019 r.)
 28. Oldenburg J., Mahlangu J., Kim B. i in., *Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with haemophilia A with inhibitors (PwHwI): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 1)*, Hamostaseologie 62nd Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research, GTH 2018. Austria., 38Supplement 1A
-

-
29. Oldenburg J., Mahlangu J., Kim B. i in., *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*, NEJM 2017, 1-10
 30. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Bujan W. i in., *Emicizumab prophylaxis and health-related outcomes in persons with hemophilia a (PwHA) with inhibitors: HAVEN 1 study*, Haemophilia 11th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2018. Spain., 24 Supplement 89-90
 31. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Bujan W. i in., *The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study.*, Haemophilia. 2019; 25: 33–44
 32. Oldenburg J., Shima M., Kruse-Jarres R. i in., *Bleeding events and safety outcomes in pediatric persons with hemophilia a with inhibitors: The first non-interventional study (NIS) from a real-world setting.*, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination), 2017
 33. Peyvandi F, Garagiola I, Young G., *The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications*, Lancet. 2016 Jul 9;388(10040):187-97
 34. Peyvandi F., Ettingshausen C.E., Goudemand J., i in., *New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies*, Haemophilia (2017), 23 (Suppl. 1), 4–13
 35. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 April 2018*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf (data dostępu: 29.03.2019 r.)
 36. Plug I.V, Van Der Bom J.G., Peters M. i in., *Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study*, J Thromb Haemost 2006;4 (3): 510-6
 37. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, <http://idn.org.pl/hemofilia/w.htm>, (data dostępu: 1.03.2019 r.)
 38. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, *Wytyczne leczenia hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia*, Warszawa 2014
 39. Roche, *Investor Update. Emicizumab*, <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2018-01-26.htm> (data dostępu: 5.03.2019 r.)
 40. Roche, *Media Release. Emicizumab*, <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-06-26.htm> (data dostępu: 5.03.2019 r.)
-

-
41. Roche, *Media Release. Emicizumab*, <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-12-09.htm> (data dostępu: 5.03.2019 r.)
 42. Rocino A., Coppola A., Franchini M. i in., *Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy*, *Blood Transfusion* 2014, 12: 575-98
 43. Shima M., Hanabusa H., Taki M i in., *Long-term safety and prophylactic efficacy of oncesubcutaneous administration of ACE910, in Japanese hemophilia A patients with and without FVIII inhibitors: Interim results of the extension study of a phase 1 study.*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis. Conference: 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2015. Toronto, ON Canada. Conference Publication: (var.pagings). 13 (SUPPL. 2) (pp 6-7), 2015*
 44. Shima M., Hanabusa H., Taki M. i in., *Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A*, *New England Journal of Medicine*. 374 (21) (pp 2044-2053), 2016
 45. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 46. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 47. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, *Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States*, *Am J Hematol*. 2015 May;90 (5): 400-5
 48. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Część I: Wytuczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)*, *Acta Haematologica Polonica* 2016, 47: 86-114
 49. 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
 50. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Wytuczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie)*, *Acta Haematologica Polonica* 48 (2017), 137 – 159
 51. World Federation of Hemophilia, *Guidelines for the management of hemophilia*; *Haemophilia* (2013),19, e1–e47
-

-
52. World Federation of Hemophilia, *Report on the Annual Global Survey 2017*, October 2018, <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf> (data dostępu: 01.03.2019 r.)
 53. Young G., *New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications*, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012:362-8
 54. Young G., Sidonio R.F., Liesner R. i in., *HAVEN 2 updated analysis: Multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia a with inhibitors.*, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017
 55. Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 grudnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
 56. Zawilska K., Windyga J., Łętowska M., i.in., *Pomoc doraźna w nagłych zagrożeniach zdrowotnych wynikających z zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych na hemofilię*, Na Ratunek 2017; 1, 27 – 35
 57. Żbikowski P., Ambroziak P., Kotela I. i in., *Operacje wymiany stawów u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem – doświadczenia własne*, Acta haematologica Polonica 2015; 46:95-96
-