



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o włączenie
leku Hemlibra (emicizumab)
w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”
we wskazaniu:
leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika
VIII
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4320.11.2019

Data ukończenia: 15.11.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABR	Wskaźnik krwawień w skali roku (ang. annualised bleed rate)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
aPCC	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BPA	koncentraty czynników krzepnięcia omijających inh bitor (by-passing agents, BPA)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMI	emicizumab
EQ-5D-5L	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire)
FVIII	czynnik VIII (ang. factor VIII)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Haem-A-QoL	kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)
Haemo-QoL SF	kwestionariusz służący do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży – wersja skrócona (ang. Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	ang. immune tolerance induction – indukcja immunotolerancji
j.B./ml	jednostki Bethesda w mililitrze
j.m.	jednostki międzynarodowe
kg mc.	kilogram masy ciała
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	nieinterwencyjne badanie (ang. non-interventional study)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PCC	koncentrat czynników zespołu protrombiny (ang. prothrombin complex concentrate)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
rF	rekombinowany czynnik krzepnięcia (ang. recombinant factor)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje ze zlecenia.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny.....	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego.....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego ..	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego.....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego.....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego.....	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego	65
6.1.1.	Opis modelu podmiotu odpowiedzialnego	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego	69
6.3.1.	Ocena modelu podmiotu odpowiedzialnego.....	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez podmiot odpowiedzialny	75
8.	Uwagi do zapisów programu.....	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Kluczowe informacje i wnioski	78
11.	Wykaz istotnych braków zidentyfikowanych w analizach	82
12.	Źródła.....	84
13.	Załączniki.....	86

1. Informacje ze zlecenia

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.07.2019
OIPPZ.407.54.2019.KP

Przedmiot wniosku (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, kod EAN 07613326004756
 - Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml kod EAN 07613326004442
 - Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml kod EAN 07613326004534
 - Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml kod EAN 07613326004763
- Oceniane wskazanie:
leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Wartość ceny zbytu netto:

- 

Analizy załączone do zlecenia:

Skrócony raport oceny technologii medycznej:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.07.2019 r., znak OIPZ.407.54.2019.KP, data wpływu do AOTMiT 05.07.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) w przedmiocie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Analiza załączonych do zlecenia wniosków o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu, wskazała że wnioski dotyczącą Załączone do zlecenia wnioski o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu przyjęte przez Radę Programu, obejmują pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, łącznie z pacjentami pediatrycznymi (tj. poniżej 12 roku życia), jak i pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII.

W analizie HTA załączonych do zlecenia MZ, zidentyfikowano istotne braki, o czym podmiot odpowiedzialny został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.08.2019 r., znak OT.4320.11.2019.TI.9. W odpowiedzi z dnia 30.08.2019 r. podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii odmówił złożenia stosowanych uzupełnień wskazanych przez Agencję.

Pismem z dnia 03.10.2019 r. znak OIPZ.407.54.2019.KP jako priorytet dla przedmiotowego zlecenia wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Działając zgodnie z przywołanym pismem niniejsze opracowanie zawężono do oceny zastosowania produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII w ramach modułu 4 Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Skrócony raport oceny technologii medycznej „Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII” (wersja 1.0), MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20.05.2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, kod EAN 07613326004756 ▪ Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml kod EAN 07613326004442 ▪ Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml kod EAN 07613326004534 ▪ Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml kod EAN 07613326004763
Kod ATC	B02BX06 (leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie)
Substancja czynna	Emicizumab
Wnioskowane wskazanie*	Leczenia chorych na hemofilię A
Dawkowanie	<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, a bo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Szczególne populacje pacjentów</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku.</p>
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała. 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 czynnik VIII.

Źródło: ChPL Hemlibra (dostęp 13.11.2019 r.), *zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów 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 Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Hemlibra (dostęp 13.11.2019 r.)

Komentarz:

Raport HTA załączony do zlecenia MZ, dotyczył finansowania produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u pacjentów powyżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. W zleceniu MZ nie wskazano ograniczenia do profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII i nie wskazano ograniczeń w zakresie wieku pacjentów. Analiza załączonych do zlecenia wniosków o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu, wskazała że, wnioski dotyczą pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, łącznie z pacjentami pediatrycznymi (tj. poniżej 12 roku życia), jak i pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII. Zakres wskazań z wniosków zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Hemlibra.

Produkt leczniczy Hemlibra zgodnie z ChPL Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII oraz ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. Produkt Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, podmiot odpowiedzialny podkreślił w piśmie z dnia 30.08.2019 r. że: „od początku prowadzonej z MZ oraz NCK korespondencji dotyczącej leku Hemlibra, treść korespondencji dotyczyła finansowania emicizumabu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem”. Na tej też podstawie podmiot odpowiedzialny zdecydował o przekazaniu skróconego raportu oceny technologii medycznej ograniczone do tego właśnie wskazania.

Pismem z dnia 30.08.2019 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił wyjaśnienia w sprawie istotnych braków zidentyfikowanych w analizach załączonych do zlecenia MZ. „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” oraz programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15. oraz B.94.) (...)”. Zatem „subpopulacja dzieci z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII jest aktualnie objęta profilaktyką krwawień w ramach ww. programu lekowego MZ finansowanego ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia.” (...) „W odniesieniu do subpopulacji pacjentów pediatrycznych (w tym pacjentów poniżej 12 roku życia) z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, należy mieć na uwadze, że zgodnie z obowiązującymi przepisami ww. programów lekowych – stwierdzenie inhibitora stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego, jednakże zapisy programu regulują chociażby finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi.”

W ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, zapewnia się powszechną dostępność produktów leczniczych dla pacjentów z inhibitorem oraz bez inhibitora m.in. na wskazanie leczenie domowe, w tym leczenie krwawień, immunotolerancję, wtórną profilaktykę u dorosłych chorych, wtórną profilaktykę dla dzieci, które nie mogą korzystać z programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (np. z uwagi na inhibitor).

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Do dnia złożenia niniejszego opracowania Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab).

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

W ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” planuje się utrzymanie dostępności do produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Wdrażanie nowo rejestrowanych leków, emicizumabu, rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII oraz czynników krzepnięcia o przedłużonym w uzasadnionych przypadkach w ramach budżetu Programu.

- Z uwagi na spodziewane przez środowisko ekspertów w zakresie leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, rejestrację i wejście na rynek nowych produktów leczniczych, dopuszcza się modyfikację Programu przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Rada Programu będzie monitorowała rejestrację nowych terapii i ich wejście na rynek, a następnie w razie zasadności, będzie proponowała ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, modyfikację Programu. Modyfikacja Programu będzie odbywała się w ramach środków przeznaczonych na Program, a wprowadzenie nowych leków będzie odbywało się poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych. Rozwiązanie to pozwoli na wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy produktami leczniczymi dotychczas stosowanymi, a nowymi.
- Warunkiem modyfikacji Programu będzie wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej w ramach możliwości budżetu Programu, przy stosowaniu nowo zarejestrowanych terapii wobec dotychczas dostępnych w Programie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny. Aktualizacja Programu w tym zakresie będzie przedmiotem opinii AOTMiT

Źródła finansowania

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

Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata wynoszą w 2019 r. 284 690 000 PLN, w 2020 r. 318 851 000 PLN, w 2021 PLN 354 134 000 PLN, w 2022 r. 372 034 000 PLN, w 2023 r. 384 334 000 PLN.

Źródło: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ</p>	<p>Leczenie chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej w ramach modułu 4 „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.</p>	<p><u>Moduł 4</u></p> <p>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><u>Przeznaczenie leków</u></p> <p>Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u></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. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <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 (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie.

Komentarz:

Zasady oceny zasadności wprowadzenia nowych terapii wskazanych w Module 4 Programu zostały określone w Uchwale nr 1 przyjętej podczas drugiego posiedzenia Rady Narodowego Programu dnia 17 kwietnia 2019 r. Zgodnie z przywołaną uchwałą „Narodowe Centrum Krwi na wniosek Przewodniczącego Rady występuje do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu”. Należy podkreślić, że kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej w ramach modułu 4 „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” wyszczególniają spełnianie łącznie trzech kryteriów: zgłoszenie pacjentów do Rady Programu, wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. Powyższe kryteria są bardzo ogólnie sprecyzowane i mogą budzić wątpliwości.

Do zlecenia MZ załączono 30 wniosków o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu, które zostały przyjęte przez Radę Programu w dniu 17 kwietnia 2019 r. Wnioski obejmują zarówno pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII oraz pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Należy mieć na uwadze, że zakres stosowania leku, nie ogranicza się wyłącznie do profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Szczegółowy opis wniosków załączonych do zlecenia znajduje się w rozdziale „3.3.Liczebność populacji wnioskowanej”.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe zlecenie realizowane jest na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), czyli w ramach innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Wynika to z faktu, że do chwili obecnej kwestia zasad włączania nowych technologii do narodowych programów polityki zdrowotnej pozostaje nieuregulowana prawnie. W wyniku braku odpowiednich regulacji prawnych podmioty odpowiedzialne, nie są zobligowane do przekazania AOTMiT, czy Ministerstwu Zdrowia jakichkolwiek dokumentów niezbędnych do wydania ww. decyzji.

Raport HTA dołączony do zlecenia MZ, dotyczył stosowania produktu leczniczego Hemlibra, (emicizumab) w ramach Narodowego Programu w profilaktyce krwawień u pacjentów powyżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Zgodnie z treścią zlecenia MZ, w tym załączonymi wnioskami o finansowanie nowych terapii (Hemlibra), w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, wnioski obejmują także pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII oraz pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Jednakże w dołączonym do zlecenia MZ raporcie HTA, nie uwzględniono ww. subpopulacji.

Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej w ramach modułu 4 „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” wyszczególniają spełnianie łącznie trzech kryteriów: zgłoszenie pacjentów do Rady Programu, wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. Warto zwrócić uwagę, że w/w kryteria kwalifikacji nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, wieku pacjentów, obecności inhibitora czynnika VIII, statusu miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD10: D66 – Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko).

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2> (dostęp 01.08.2019 r.)

Etiologia i patogenez

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną szką krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Czynnikiem VIII jest glikoproteiną syntetyzowaną głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej.

Czynnik VIII jest jednym z największych (2351 aminokwasów, masa cząsteczkowa 293 000 Da) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (ang. von Willebrand Factor, vWF). Czynnikiem von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyńowego. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 h.

Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp). Cechą charakterystyczną genu FVIII jest obecność w jego intronie 22 (IVS22) dwóch dodatkowych genów F8A i F8B. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane.

Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.

Źródło: Windyga 2016

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-łędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2> (dostęp 01.08.2019 r.)

Rozpoznanie

Badania pomocnicze

1. Badania przesiewowe hemostazy: przedłużenie APTT, prawidłowe: PT, TT, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200. APTT może być prawidłowy w łagodnej hemofilii przy aktywności cz. VIII/cz. IX >30% normy.

2. Badania potwierdzające: zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej cz. VIII/cz. IX w osoczu, badania genetyczne.

Kryterium rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego, oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających.

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2> (dostęp 01.08.2019 r.)

Klasyfikacja

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <50% normy – łagodna.

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. (dostęp 01.08.2019 r.)

Wyróżnia się 3 postacie każdej z hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Ciężkość występujących krwawień jest zasadniczo uzależniona od poziomu danego czynnika krzepnięcia, co przedstawiono Klasyfikację hemofilii A zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja ciężkości hemofilii A [WFH 2014]

Postać	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy
Ciężka	<0,01 j.m./ml (<1% normy)	Samoistne krwawienia do stawów lub mięśni, przeważnie przy braku oczywistej przyczyny
Umiarkowana	0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy)	Okazjonalne samoistne krwawienia, przedłużające się krwawienia po niewielkim urazie lub zabiegu
Łagodna	0,05 – 0,40 j.m./ml (>5–40% normy)	Poważne krwawienia po dużym urazie lub zabiegu, samoistne krwawienia występują rzadko

Źródło: WFH 2014

W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII lub FIX, inhibitory dzieli się na silne i słabe, a pacjentów, odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen (high- i low- responders, HR i LR). Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko FVIII/FIX przekracza 5 jednostek Bethesda (Bethesda units; BU) w mililitrze (BU/ml), to taki inhibitor określa się jako silny. Inhibitor, którego miano jest zawsze poniżej 5 BU/ml, określa się mianem słabego. Im większe miano inhibitora, tym szybsza inaktywacja FVIII lub FIX. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 60% wszystkich inhibitorów w hemofilii A.

Źródło: Windyga 2017

Objawy kliniczne

Ciężka hemofilia ujawnia się na ogół na przełomie 1 i 2 roku życia pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Objawy charakterystyczne dla tej postaci choroby obejmują:

- wylewy krwi do stawów (pojawiające się zazwyczaj w wieku 2-3 lat, najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowych), następujące w wyniku niewielkich urazów oraz samoistne, prowadzące do postępującego zwyrodnienia (artropatia hemofilowa);
- krwawienia do mięśni, samoistne lub pourazowe (najczęściej w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach, mięśniu biodrowo-lędźwiowym), przy czym powstały krwiak często uciska na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, mogące uciskać na drogi oddechowe;
- krwimocz, mogący prowadzić do niedokrwistości;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia po usunięciu stałego zęba lub migdałków i z ran operacyjnych (w przypadku braku odpowiedniego leczenia hemostatycznego);
- Krwawienie śródczaszkowe – występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię.

Wylewy krwi do stawów – są mniej częste niż w ciężkiej hemofilii i zazwyczaj występują w następstwie urazów. Dotyczą zwykle jednego lub dwóch stawów i rzadko prowadzą do ich zwyrodnienia. Krwawienia do mięśni – występują bardzo rzadko. Krwawienia pourazowe – zamknięte i otwarte są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii. Praktycznie nie występują krwawienia do stawów i mięśni.

Źródło: Windyga 2016

Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji. Jednakże obecność inhibitora utrudnia lub uniemożliwia skuteczne leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja FVIII. Miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub zaniknąć, jeżeli w okresie 6-12 mies. chorzy nie otrzymują iniekcji niedoborowego czynnika krzepnięcia, jednak u pacjentów silnie odpowiadających powtórna ekspozycja na antygen może wywołać ponowny wzrost miana inhibitora powyżej 5 j.B/ml – tzw. odpowiedź anamnestyczna. U pacjentów słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnestyczna jest słaba lub całkowicie zniesiona.

Źródło: Windyga 2017

Powikłania

1. Powstawanie inhibitorów cz. VIII: przeciwciała IgG przeciwko cz. VIII (inhibitor cz. VIII) pojawiają się u 20–30% chorych na ciężką oraz u 5–10% chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię A. U niektórych chorych dochodzi do samoistnego zaniku inhibitora cz. VIII.

2. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną inwalidztwa.

3. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość dorosłych chorych na ciężką hemofilię A i B w Polsce jest zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2> (dostęp 01.08.2019 r.)

Wystąpienie inhibitorów FVIII i FIX stanowi aktualnie najpoważniejsze powikłanie hemofilii. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. Dlatego profilaktyka i hamowanie krwawień w tej grupie chorych opiera się na stosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (by-passing agents, BPA).

Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu czynnika VIII lub czynnika IX określa się poliklonalne alloprzeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII lub FIX.

Źródło: Windyga 2017

Epidemiologia

Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). Hemofilia B jest 6–7 razy rzadsza od hemofilii A.

Źródło: Szczeklik 2018 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2> (dostęp 01.08.2019 r.)

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World Federation of Haemophilia; WFH) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30–50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

Źródło: Windyga 2016

Inhibitor FVIII pojawia się u ponad 30% pacjentów z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII < 1 jednostki międzynarodowej [international unit; IU]/dl) i u 3–13% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A (aktywność FVIII, odpowiednio 1–5 IU/dl i > 5–40 IU/dl). Powyższe dane liczbowe określają zapadalność na inhibitory.

Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają (ang. transient inhibitors), a inne udaje się wyeliminować dzięki wytworzeniu stanu tolerancji immunologicznej. Szacuje się, że częstość występowania inhibitorów FVIII w hemofilii A oscyluje wokół 5–7% (12–13% w ciężkiej hemofilii A). Większość inhibitorów w ciężkiej hemofilii A pojawia się we wczesnym dzieciństwie (do 5. roku życia i do 150 dni ekspozycji na koncentrat FVIII, najczęściej po pierwszych kilkukilkunastu (mediana 9–12) dni ekspozycji na koncentrat FVIII. Niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi – po wczesnym dzieciństwie – okres zwiększonej zapadalności na inhibitory FVIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 7. dekadę życia.

Źródło: Windyga 2017

Rokowanie

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową. Niestety w Polsce prawie 100% dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii jest inwalidami w zakresie układu ruchu.

Źródło: Dmoszyńska 2011, Robaka 2008

Skumulowane ryzyko (tzn. ryzyko w ciągu całego życia) wystąpienia inhibitora w ciężkiej hemofilii typu A mieści się w zakresie 20–30%, a w umiarkowanej lub łagodnej 5–10%.

Źródło: WFH 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z dołączonymi do zlecenia MZ danymi NCK, do leczenia produktem Hemlibra w 2019 roku Rada Programu zakwalifikowała w sumie 30 pacjentów. wnioski obejmują zarówno pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII oraz pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII oraz bez inhibitorów czynnika VIII zgodnie z załączonymi do zlecenia MZ wnioskami o finansowanie nowych terapii (Hemlibra), w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”

Populacja chorych na hemofilię A	z inhibitorem	bez inhibitora
dorośli	17	0
dzieci	11*	2**
suma	28	2

Źródło: Zlecenie MZ; *6 dzieci poniżej 12 r. ż., 7 dzieci - brak możliwości odczytu wieku; ** 1 dziecko w wieku około 10 lat, 1 dziecko - brak możliwości odczytu wieku.

Łączna liczba pacjentów dorosłych i dzieci, którzy w 2017 roku przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” wynosiła 1540.

Źródło: Narodowy Program Leczenia 2019-2023

Na podstawie danych NCK z 2019 r. liczby pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII wynosi 123. Liczba pacjentów, u których zastosowano koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) oraz koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa w latach 2016-2019 przedstawiono w tabeli niżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których zastosowano koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) oraz koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa w latach 2016-2019.

Rok	Wskazanie	Liczby pacjentów, u których zastosowano koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC)		Liczby pacjentów, u których zastosowano koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia FVIIa	
		hemofilia A	hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII	hemofilia A	hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII
2016	bez podziału	77	77	51	51
	leczenie krwawień	67	-	39	-
	profilaktyka krwawień	23		12	
	leczenie szpitalne i ambulatoryjne	18		26	
2017	bez podziału	73	73	70	70
	leczenie krwawień	51	-	48	-
	profilaktyka krwawień	34		12	
	leczenie szpitalne i ambulatoryjne	30		41	
2018	bez podziału	72	72	66	66
	leczenie krwawień	36	-	32	-
	profilaktyka krwawień	41		8	
	leczenie szpitalne i ambulatoryjne	37		48	
2019 (I półrocze)	bez podziału	69	69	34	34
	leczenie krwawień	23	-	21	-
	profilaktyka krwawień	47		7	
	leczenie szpitalne i ambulatoryjne	33		22	

Źródło: Dane z Narodowego Centrum Krwi (data 28.08.2019 r.)

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Tabela 7. Liczba chorych, którzy otrzymują koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (stan na czerwiec 2018 roku)

Rodzaj skazy krwotocznej	Liczba chorych
Pacjenci z hemofilią A leczeni czynnikiem VIII osoczopochodnym	180
Pacjenci z hemofilią A leczeni czynnikiem VIII rekombinowanym	125

Źródło: Narodowy Program Leczenia 2019-2023

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do standardów postępowania w leczeniu hemofilii A. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.08.2019 r. Przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- MASAC (*The Medical and Scientific Advisory Council*),
- WFH (*World Federation of Hemophilia*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*),
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*),
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- *Trip DataBase*,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- GIN,
- oraz strony internetowe wydawnictw: Medycyna Praktyczna i Termedia.

Leczenie hemofilii

Leczenie hemofilii A powikłanej inhibitorem dobierana jest indywidualnie, w zależności od wielu czynników, m.in.: od rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), aktualnego miana inhibitora, lokalizacji krwawienia i wcześniejszej odpowiedzi na zastosowane leczenie. W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego cz. VIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa), a lekiem wspomagającym jest dość często antyfibrynolityk.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecana jest indukcja immunotolerancji (ITI). Indukcja tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez regularne, częste podawanie wysokich dawek FVIII.

Według polskich wytycznych PTHiT 2017 celami leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora i hamowanie krwawień. W polskich wytycznych przedstawiono trzy najczęściej stosowane protokoły wywołania tolerancji immunologicznej (IT) – Bonn, van Creveld i Malmö (patrz tabela poniżej). Protokoły te różnią się zastosowanymi preparatami (protokół z Bonn wymienia możliwość zastosowania FVIII i FEIBA, protokół z Van Creveld – FVIII, zaś protokół z Malmö – FVIII, cyklofosfamid i immunoglobulin zastosowanych dożylnie). Według autorów wytycznych największe wady wszystkich protokołów IT, to ich bardzo wysoki koszt oraz długi, niekiedy kilkuletni okres stosowania. Autorzy wytycznych podkreślają też, że jak dotąd nie udało się ustalić wielkości optymalnej dawki cz. VIII w protokołach IT. Czynniki omijające aPCC w dawce 50–100 U/kg co 6-8-12 h oraz rVIIa 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. Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobową aPCC nie powinna być większa niż 200 U/kg. Większe dawki rVIIa (>120 mg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (<2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych.

W wytycznych EAHD 2018 w przypadku wystąpienia inhibitora u pacjentów z hemofilią stosuje się dawki początkowe aPCC (FEIBA) wynoszą 50–100 jednostek/kg, natomiast rFVIIa (NovoSeven) dawka wynosi 90 µg/kg.

Według wytycznych NGH 2017 w przypadku wysokiego miana inhibitora oraz występowania krwawień, jako terapię pierwszego wyboru, należy podawać czynnik VIII w dawce 100-200 IU/kg/d. Leczenie czynnikami omijającymi składające się z: rVIIa rekombinowanego czynnika (90-120 µg/kg co 2-3 godziny) oraz aPCC (50-100 j./kg co 6-12 godzin. Dzieci mogą potrzebować wyższych dawek początkowych rFVIIa do 270 µg / kg, a następnie niższych dawek, w zależności od efektu hemostatycznego. Wyższe dawki rFVIIa (do 270 µg/kg) i / lub krótsze odstępy (<2 godz.).

U niektórych chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem, m.in. chorych, u których miano inhibitora utrzymuje się na wysokim poziomie, zaleca się stosowanie czynników omijających: koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC i rekombinowanego czynnika VIIa.

W wytycznych MASAC z 2018 roku oraz PTHiT 2017 wskazano, iż u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosowany może być także **emicizumab**.

Profilaktyka hemofilii

Odnaleziono 4 wytyczne dotyczące profilaktyki hemofilii A (EAHAD 2018, PTHiT 2017, NHG 2017, WFH 2013). W wytycznych podkreślono potrzebę indywidualnego dostosowania schematu leczenia do każdego pacjenta.

Wytyczne polskie PTHiT 2017 podają, że w profilaktyce długoterminowej krwawień po uzyskaniu stanu tolerancji immunologicznej najczęściej stosuje się koncentrat FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. Długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem czynników omijających należy rozważyć w przypadku niepowodzenia ITI, a więc u pacjentów z przetrwałym inhibitorem. W długoterminowej profilaktyce podaje się aPCC w dawce około 70–100 U/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień natomiast rFVIIa w dawce 90 lub 270 mg/kg/d. U pacjentów otrzymujących w ramach ITI koncentrat FVIII w dawce dobowej 200 IU/kg i doznających krwawień należy rozważyć profilaktykę z zastosowaniem leku omijającego. W celu zapobiegania krwawieniom przed i w trakcie ITI u chorych na ciężką hemofilię A należy rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC i/lub rFVIIa.

W wytycznych NHG z 2017 roku, wymieniono główne schematy dawkowania i podawania czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce długoterminowej krwawień: schemat holenderski (15-25 j.m./kg m.c. – profilaktykę należy rozpocząć wcześniej, przed wystąpieniem krwawień dostawowych), schemat tradycyjny, tzw. szwedzki (20-40 j.m./kg m.c. – profilaktykę należy zacząć przed wystąpieniem krwawień dostawowych).

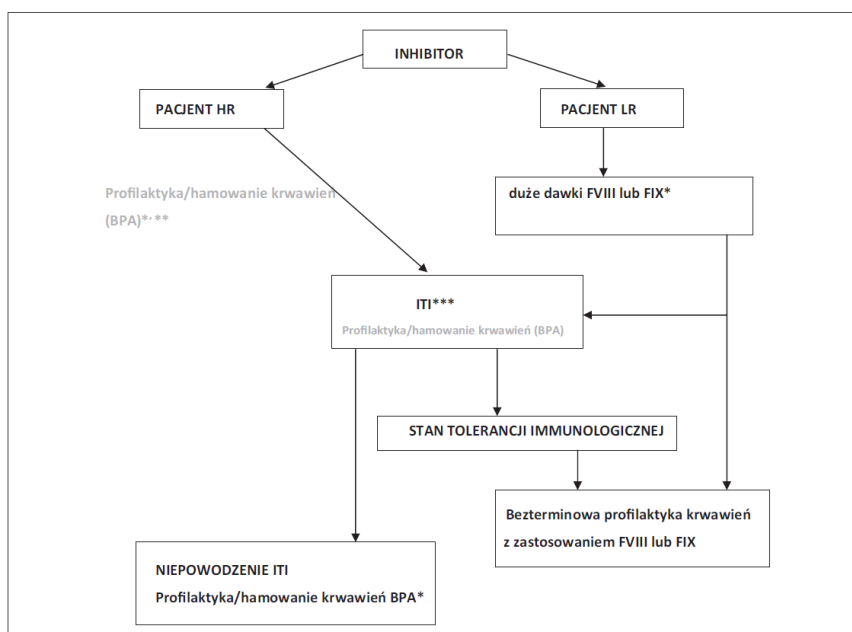
W wytycznych WFH z 2013 r. wskazano dwa możliwe do zastosowania protokoły profilaktycznego podawania czynników krzepnięcia – protokół z Malmö (25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A) oraz protokół z Utrechtu (15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A), przy czym podkreślono także, że istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. Jedną z możliwości leczenia **bardzo małych dzieci** jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. W wytycznych brytyjskich BCSH 2012 profilaktyka czynnikami omijającymi może być rozważona u małych dzieci po pierwszym krwawieniu do stawu w celu zredukowania ryzyka artropatii oraz u osób starszych z nawracającymi krwawieniami.

W wytycznych EAHAD 2018 profilaktyka czynnikami omijającymi powinna być rozważona u chorych u których odnotowano niepowodzenie w osiągnięciu immunotolerancji. Schematy początkowe obejmują 85 u/kg aPCC (FEIBA) co drugi dzień i rFVIIa (NovoSeven) w dawce 90 µg na dzień.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAHAD 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia inhibitora u pacjentów z hemofilią</p> <p>U chorych z niskim mianem inhibitora (<5 j.B./ml), krwawienie może być zatrzymane poprzez zastosowanie wysokich dawek czynnika FVIII. U chorych z wysokim mianem inhibitora >5 j.B./ml leczenie może być nieskuteczne. 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 – aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (FEIBA, Shire) ▪ rFVIIa – rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven, Novo Nordisk). <p>Dawki początkowe produktu FEIBA wynoszą 50–100 jednostek/kg, natomiast produktu NovoSeven 90 µg/kg. Oba produkty okazały się podobnie skuteczne w leczeniu pacjentów z inhibitorami. Oba czynniki mają zbliżoną skuteczność w leczeniu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorami.</p> <p>Zastosowanie desmopresyny u pacjentów z hemofilią o innym nasileniu niż ciężka, pomaga zmniejszyć ryzyko rozwoju inhibitora.</p> <p>Profilaktyka czynnikami omijającymi powinna być rozważona u chorych z utrzymującym się poziomem inhibitora, 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>
<p>MASAC 2018 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z dziedziczną hemofilią A i inhibitorami czynnika VIII lub czynnika IX</p> <p>Do leczenia epizodów krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię A z inhibitorami wybór produktu zależy od wielu czynników, w tym rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), aktualnego miana inhibitora, lokalizacji krwawienia i wcześniejszej odpowiedzi na zastosowane leczenie. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie, indukcja tolerancji immunologicznej (ITI) jest najlepszą opcją w celu eliminacji inhibitora. Zdecydowanie zaleca się konsultację z Centrum Leczenia Hemofilii.</p> <p>U chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosuje się;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynniki omijające BPA (ang. bypassing agents) <ul style="list-style-type: none"> ▪ aPCC – aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (FEIBA), zawierający aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa; ▪ rFVIIa – rekombinowany aktywowany czynnik VII (NovoSeven RT) 2) Przeciwciało monoklonalne <ul style="list-style-type: none"> ▪ emicizumab (Hemlibra) stosowany w celu zapobiegania lub redukcji krwawień <p>Istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w przypadku stosowania powyższych produktów. Ważne jest nieprzekraczanie zalecanych dawek tych preparatów w celu zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia.</p>
<p>PTHiT 2017 (Polska)</p> <p>Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</p>	<p>Wytyczne postępowania w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII</p> <p>Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, zaś doraźnym – hamowanie krwawień. Pierwszy cel udaje się osiągnąć u części chorych poprzez wytworzenie stanu immunotolerancji wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia przeciwko któremu organizm wytworzył alloprzeciwciała. Wybór sposobu postępowania do realizacji drugiego celu zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnesticznej i stopnia nasilenia krwawienia. Należy pamiętać, że nadrzędnym celem w leczeniu chorych na hemofilię – niezależnie od tego, czy hemofilia jest powikłana inhibitorem, czy nie – jest zapobieganie krwawieniom. Dlatego także u chorych przed rozpoczęciem i w trakcie procedury ITI może zająć konieczność wprowadzenia profilaktyki krwawień.</p> <p>Ogólna strategia postępowania w hemofilii powikłanej inhibitorem została przedstawiona poniżej.</p>



Objaśnienia skrótów: HR (high responder) – pacjent silnie odpowiadający na bodziec antygenowy; LR (low responder) – pacjent słabo odpowiadający na bodziec antygenowy; BPA (by-passing agent) – lek omijający; F (factor) VIII/IX – czynnik VIII/IX; ITI (immune tolerance induction) – indukowanie tolerancji immunologicznej *) u pacjentów 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 pacjentów 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 hemofilią 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.

Wytyczne wywoływania stanu tolerancji immunologicznej (ITI) w hemofilii A

Zaobserwowano, że regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII mogą doprowadzić do powstania tolerancji immunologicznej IT (ang. immune tolerance) wobec FVIII, stanu równoznacznego z eliminacją inhibitora z krwiobiegu. Do najczęściej cytowanych w piśmiennictwie, protokołów wywoływania tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII należą protokół Bonn, Van Creveld, Malmö. Rozpiętość dawek FVIII jest bardzo duża – od 50 IU/kg 3 razy w tygodniu do 300 IU/kg/24 h. Jak dotąd nie udało się ustalić wielkości optymalnej dawki FVIII w protokole ITI. Ponieważ inhibitor pojawia się zwykle już po kilku pierwszych ekspozycjach na FVIII, do programów indukujących IT włącza się najczęściej małe dzieci. Największe wady wszystkich protokołów ITI to ich bardzo wysoki koszt oraz długi, niekiedy kilkuletni okres stosowania. Najczęściej stosowane protokoły wywołania tolerancji immunologicznej zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Nazwa protokołu	Sposób stosowania
Bonn	Faza 1 Cz. VIII 100 – 150 j.m./kg co 12 h FEIBA 50 – 100 j./kg co 12 h Faza 2 Stopniowe zmniejszanie dawki od momentu znormalizowania T1/2 VIII:C
Van Creveld	Dawka neutralizująca: koncentrat FVIII 25 – 50 j.m./kg co 12 h przez 1 – 2 tygodnie Dawka odczulająca: koncentrat FVIII 25 j.m /kg co 48 h do uzyskania tolerancji
Malmö	W momencie wdrażania protokołu miano inhibitora musi wynosić <10 BU/ml; jeśli jest większe, należy przeprowadzić zabieg zewnątrzustrojowej adsorpcji; ciągły wlew dożylny koncentratu FVIII w dawce zapewniającej utrzymanie aktywności FVIII w osoczu >30 IU/dl do chwili spadku miana inhibitora poniżej progu wykrywalności, następnie koncentrat FVIII 60– 90 IU/kg/tydzień + cyklofosfamid 12–15 mg/kg dożylnie przez dni 1–2 oraz cyklofosfamid 2–3 mg/ kg doustnie przez dni 3–10 + IVIG 2,5–5,0 g/kg w dniu 1 i 0,4 g/kg/24 h w dniach 4–8

Objaśnienia skrótów: Cz. VIII – czynnik VIII; FEIBA (Baxter) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; T1/2 – biologiczny czas półtrwania; VIII:C – aktywność koagulacyjna cz. VIII; CI – ciągły dożylny wlew; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie; j.B. – jednostki Bethesda; IVIG – dożylnie immunoglobuliny

Wytyczne wywoływania stanu tolerancji immunologicznej (ITI) w hemofilii A:

- U chorych z ciężką hemofilią A silnie odpowiadających na bodziec antygenowy HR (ang. high responders), próba wywołania tolerancji immunologicznej powinna być podjęta jak najszybciej po wykryciu inhibitora i najlepiej przy mianie inhibitora <10 BU/ml.
- 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 wzrosło >200 BU/ml.
- 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.
- 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.
- 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 wzrosło >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.
- Monitorowanie efektów ITI polega na oznaczaniu miana inhibitora, które przeprowadza się najczęściej w odstępach 4-tygodniowych (w początkowej fazie bez okresu wash-out). Występujący w pierwszych tygodniach terapii wzrost miana inhibitora jest zjawiskiem typowym i nie świadczy o niepowodzeniu ITI.
- 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.
- W celu zapobiegania krwawieniom przed i w trakcie ITI u chorych na ciężką hemofilią 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.

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z aktywnym krwawieniem oraz długoterminowej profilaktyki krwawień

W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII stosuje się: koncentraty ludzkiego FVIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa), a lekiem wspomagającym jest antyfibrynolityk – kwas traneksamowy. Dostępnym w lecznictwie aPCC jest FEIBA (ang. Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity), Shire - poprzednio Baxter i Baxalta, zaś jedynym dostępnym rFVIIa jest NovoSeven (Novo Nordisk). W wielu badaniach wykazano dużą skuteczność koncentratów omijających aPCC i rFVIIa w leczeniu ostrych krwawień oraz w profilaktyce okołoperacyjnej, a ostatnio także w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem. U pacjentów słabo odpowiadających na monoterapię rFVIIa i aPCC można zastosować tzw. terapię sekwencyjną, polegającą na naprzemiennym podawaniu rFVIIa i aPCC lub nawet równoczesne wstrzyknięcie rFVIIa i aPCC. Trzeba jednak podkreślić, że stosowanie obu leków omijających w tym samym czasie lub w małych odstępach czasowych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i dlatego powinno być traktowane jako terapia ratunkowa. Kwas traneksamowy może zwiększyć skuteczność rFVIIa, zwłaszcza w hamowaniu krwawień śluzówkowych. Desmopresyna (często w skojarzeniu z lekiem wspomagającym – kwasem traneksamowym) jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilię A powikłaną inhibitorem, ale nigdy u pacjentów z hemofilią ciężką. Od 2016 roku jest dostępny w lecznictwie koncentrat rekombinowanego wieprzowego FVIII, ale wskazaniem do jego zastosowania jest póki co wyłącznie nabyta hemofilia A. U pacjentów silnie odpowiadających na antygen z aktualnie małym mianem inhibitora można zastosować koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia przez okres 5–7 dni, tj. do chwili ponownego zwiększenia miana inhibitora w osoczu w następstwie odpowiedzi anamnestycznej. Postępowanie takie jest jednak usprawiedliwione wyłącznie w przypadku najcięższych krwawień. Strategia ta wynika z założenia, że koncentraty FVIII, podawane w odpowiednich dawkach u pacjentów z małym mianem inhibitora, skuteczniej hamują krwawienia niż leki omijające. W przypadku krwawień o mniejszym nasileniu zaleca się w tej grupie chorych stosowanie koncentratów omijających inhibitor, które

nie wywołują odpowiedzi anamnestycznej. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII oraz najczęściej stosowane dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego cz. VIII	50–100 j./kg /i.v./ co 6–8 h lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna	0,3–0,4 µg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 12-24 h*
aPCC (Feiba, Shire)	50–100 j./kg /i.v./ co 8–12 h**
rVIIa (Novo Nordisk)	90–120 µg/kg /i.v./ co 2–4 h lub pojedyncza dawka 270 µg/kg /i.v.
Terapia sekwencyjna: rFVIIa + aPCC #	Np. rFVIIa 90 mg/kg, po 6h aPCC 70 U/kg, po 6h rFVIIa 90 mg/kg, po 6h aPCC 70 U/kg itd.
Leczenie wspomagające: kwas traneksamowy##	15 mg/kg /p.o./ lub /i.v./ co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)

*] wskazane monitorowanie aktywności cz. VIII w osoczu chorego; **] maksymalna dawka dobową 200 j./kg; #] Nieograniczona liczba wariantów, zarówno w odniesieniu do dawek jak i odstępów między kolejnymi podaniami BPA. Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie ratunkowe; ##] Lek wspomagający. Przeciwwskazany przy krwawieniu z dróg moczowych oraz w przypadku ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego.; aPCC – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate); rFVIIa – rekombinowany aktywny czynnik (ang. recombinant activated factor VII).

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z aktywnym krwawieniem oraz długoterminowej profilaktyki krwawień:

- 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.
- 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.
- 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).
- 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 odwlekania rozpoczęcia ITI. Jeśli jednak odpowiedź na rFVIIa jest niewystarczająca, należy zastosować aPCC.
- 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.
- Większe dawki rFVIIa (>120 mg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (<2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych.
- Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobową aPCC nie powinna być większa niż 200 U/kg. Jednak w przypadku krwawień zagrażających życiu lub nieskuteczności dawek standardowych, można rozważyć zwiększenie dawki dobowej >200 U/kg.

- 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.
- 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..
- 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.
- Epizody krwawień w trakcie ITI opanowuje 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.
- 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.

Bispecyficzne przeciwciało w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

W wytycznych wskazano, że w najbliższej przyszłości może dojść do prawdziwego przełomu w leczeniu chorych na hemofilię A, którzy wytworzyli inhibitor czynnika VIII, albowiem skuteczność emicizumabu przewyższa skuteczność koncentratów czynników omijających inhibitor, a nadto emicizumab podaje się podskórnie z częstością zaledwie jeden raz w tygodniu (trwają badania nad stosowaniem emicizumabu we wstrzyknięciach co 4 tygodnie).

<p style="text-align: center;">NHG 2017 (kraje nordyckie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów dorosłych i pediatrycznych z hemofilią A z inhibitorami czynnika</p> <p>U chorych z niskim mianem inhibitora jako lek pierwszego wyboru powinien być stosowany czynnik FVIII, w celu nasycenia inhibitora i osiągnięcia hemostatycznego poziomu czynnika. Leczenie czynnikami omijającymi składające się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rVIIa rekombinowanego czynnika (90-120 µg/kg co 2-3 godziny) – aPCC (50-100 j./kg co 6-12 godzin) <p>Dzieci mogą potrzebować wyższych dawek początkowych rVIIa do 270 µg / kg, a następnie niższych dawek, w zależności od efektu hemostatycznego. Wyższe dawki rVIIa (do 270 µg/kg) i / lub krótsze odstępy (<2 godz.) Należy wziąć pod uwagę <u>u małych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia leczenia.</u></p> <p>Dzienna dawka aPCC rutynowo nie powinna przekraczać 200 jm/kg.</p> <p>Leczenie czynnikami omijającymi jest wskazane w leczeniu krwawień u pacjentów z poziomem inhibitora >5 BU/ml oraz przypadku krwawień nie zagrażających życiu u pacjentów z wysoką odpowiedzią inhibitora i z niskim poziomem inhibitora (<5 BU/ml).</p> <p>rVIIa jest preferowany u pacjentów ze znaną anamnestyczną odpowiedzią przed rozpoczęciem ITI, a także u pacjentów wcześniej nie leczonych produktami na bazie osocza .</p> <p>W przypadku krwawień opornych na monoterapię za pomocą leku omijającego, zastosowanie leczenia w kolejności aPCC (50-75 IU/kg) i rVIIa (90-100 µg/kg) w odstępie ≥ 2 godzin lub stosowanie łączone aPCC (20-30 IU/kg) i rVIIa (30-60 µg/kg). Należy brać pod uwagę ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia czynnikami omijającymi</u></p> <p>U pacjentów z ciężkimi i /lub częstymi krwawieniami należy rozważyć profilaktykę rVIIa (90 µg/kg) raz na dobę lub aPCC (50 jm /kg) co drugi dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jedno poważne / zagrażające życiu krwawienie ▪ Trzy znaczące krwawienia w tym samym miejscu (w okresie sześciu miesięcy) ▪ Znaczące krwawienia wymagające zastosowanie leczenia czynnikami omijającymi (≥ raz w miesiącu) <p>Podczas profilaktycznego leczenia środkami omijającymi należy monitorować liczbę i nasilenie krwawień. Powinna wystąpić poprawa hemostatyczna zdefiniowana jako zmniejszenie liczby istotnych krwawień o ≥50% w ciągu 2 miesięcy.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia ITI</u></p> <p><u>U dzieci</u> z niską odpowiedzią inhibitora powinna być kontynuowana terapia zastępcza w celu indukcji tolerancji. U dorosłych z niską odpowiedzią inhibitora w przypadku gdy leczenie na żądanie krwawień nie jest skuteczne, należy rozważyć terapię zastępczą w celu wywołania indukcji tolerancji.</p> <p>Dzieci i dorośli z wysoką odpowiedzią inhibitora (bez wystąpienia krwawień), mogą kontynuować stosowanie ITI, do czasu obniżenia miana inhibitora (preferowana wartość wynosi poniżej 10 BU/ml).</p> <p>W przypadku wysokiego miana inhibitora oraz występowania krwawień, jako terapię pierwszego wyboru, należy podawać czynnik VIII w dawce 100-200 IU/kg/d.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące profilaktyki</u></p> <p>W wytycznych wymieniono również główne schematy dawkowania i podawania czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce długoterminowej krwawień. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat holenderski (15-25 IU/kg m.c. – profilaktykę należy rozpocząć wcześniej, przed wystąpieniem krwawień dostawowych), ▪ schemat tradycyjny, tzw. szwedzki (20-40 IU/kg m.c. – profilaktykę należy zacząć przed wystąpieniem krwawień dostawowych), <p>Schemat szwedzki zindywidualizowany (polega na rozpoczęciu leczenia od wysokiej dawki, a następnie zmniejszanie interwałów pomiędzy podaniami oraz dawkowania), a schemat kanadyjski (50 IU/kg m.c – profilaktykę należy rozpocząć niedługo po wystąpieniu krwawień dostawowych oraz intensyfikować stopniowo w zależności od występowania krwawień).</p>
<p style="text-align: center;">AICE 2014 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia z hemofilii</p> <p>Indukcja immunotolerancji ITI poprzez regularne, przedłużone, 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 zalecane u chorych z ciężką hemofilią A i z wysoką odpowiedzią inhibitorów.</p> <p>U dzieci ITI należy rozpocząć możliwie wcześniej po wykryciu inhibitora o mianie <10 BU / ml.</p>

	<p>U chorych z wysokim mianem inhibitora (>5 BU/ml) podczas leczenia, jedyną zalecaną opcją terapeutyczną są czynniki krzepnięcia omijające inhibitor: aPCC i rekombinowany czynnik rVIIa. Wybór czynnika opiera się na indywidualnej klinicznej odpowiedzi wraz z rozważeniem przeprowadzenia leczenia domowego.</p> <p>Wytyczne wskazują na stosowanie desmopresyny u chorych z łagodną hemofilią powikłaną inhibitorem, dobrze odpowiadających na leczenie, w celu zmniejszenia liczby ekspozycji na koncentraty FVIII.</p>
<p>WFH 2013 (Światowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia</p> <p>Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu. Idea profilaktyki wywodzi się z obserwacji, że u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii, z poziomem czynnika krzepnięcia >1 j.m./dl, rzadko występują samoistne krwawienia i pacjenci ci mają lepiej zachowaną funkcję stawów.. Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl. U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiołtezą (Poziom 3). Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia. W państwach o ograniczonych zasobach skutecznym rozwiązaniem może być częstsze podawanie mniejszych dawek profilaktycznych.</p> <p><u>Sposób podania i schematy dawkowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A ✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A ▪ Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. ▪ Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia. ▪ Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. ▪ Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta. ▪ Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (Poziom 4). <p>Wytyczne dotyczące leczenia krwawień u pacjentów z obecnością inhibitora</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli to możliwe, pacjenci z inhibitorem o niskim mianie mogą być leczeni danym czynnikiem krzepnięcia w dużo większej dawce, aby zatrzymać krwawienie mimo częściowej neutralizacji czynnika przez inhibitor. (Poziom 4) ▪ W nagłych przypadkach podobnie mogą być leczeni pacjenci, u których wcześniej stwierdzono inhibitor o wysokim mianie, a którzy obecnie wykazują niskie miano. Leczenie można kontynuować aż do wystąpienia odpowiedzi pamięci immunologicznej (zazwyczaj po 3–5 dniach), co uniemożliwia dalsze leczenie koncentratem zawierającym tylko czynnik, przeciwko któremu skierowany jest inhibitor. (Poziom 4) ▪ W zatrzymaniu krwawień u części pacjentów skutecznym jest wieprzowy czynnik VIII, uzyskiwany z osocza świńskiego. Trwają próby kliniczne, w których preparat osoczopochodny zastępuje się rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII. ▪ Przy inhibitorze o mianie ≥ 5 j.B. prawdopodobieństwo, że podawany koncentrat czynnika krzepnięcia przewycięży inhibitor jest niskie, o ile nie stosuje się bardzo wysokich dawek czynnika we wlewie ciągłym. ▪ Alternatywą są leki omijające inhibitor (ang. bypassing agents), takie jak rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa) i koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCC), w tym także koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (APCC). ▪ Wykazano równorzędną skuteczność 2 dawek rFVIIa i jednej dawki APCC w opanowaniu krwawienia dostawowego (Poziom 2). ▪ Z kolei ryzyko reakcji pamięci układu odpornościowego u pacjentów z hemofilią typu A z inhibitorem, leczonych koncentratem czynników zespołu protrombiny (aktywowanych lub nie), jest zależne od koncentratu i zawartości w nim czynnika VIII, która z reguły jest minimalna. Ocenia się, że APCC prowadzi do odpowiedzi anamnestycznej u ok. 30% pacjentów z inhibitorem czynnika VIII.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomimo pewnego zainteresowania wykorzystaniem leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z inhibitorem, jego rola nie została jeszcze określona i brak jednoznacznej opinii co do tego, czy warto go stosować u tej grupy chorych. <p>Wytyczne dotyczące wywołania tolerancji układu odpornościowego</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z ciężką hemofilią A eradykacja inhibitorów jest często możliwa przez wywołanie tolerancji układu odpornościowego - terapia ITI (ang. immune tolerance induction). (Poziom 2) ▪ 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) ▪ Nie istnieje optymalny schemat stosowania ITI (produkt i dawka). ▪ Wybór terapii zależy od miana inhibitora, odpowiedzi na leczenie, miejsca i charakteru krwawień (Poziom 4). Terapia powinna być zindywidualizowana (Poziom 2). <p>Leki hemostatyczne</p> <p>WFH rekomenduje do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. (Poziom 5).</p> <p><u>Koncentraty czynnika VIII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ są leczeniem z wyboru w hemofilii A; ▪ okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8-12 godz.; ▪ podawaną dawkę czynnika należy skorygować biorąc pod uwagę okresy odzysku oraz półtrwania użytego czynnika krzepnięcia u danego pacjenta; ▪ za korzystniejszy i wygodniejszy uważa się ciągły wlew czynnika VIII, ponieważ dzięki temu unika się nagłych wzrostów i spadków poziomu czynnika krzepnięcia, wymaga on natomiast częstego monitorowania pacjentów oraz pompy infuzyjnej. <p><u>Inne produkty osoczopochodne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia; ▪ krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane. <p><u>Inne opcje farmakologiczne:</u></p> <p>Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy.</p> <p><i>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011): Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku; Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne; Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</i></p>
BCSH 2012 (brytyjskie)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia inhibitorów czynnika VIII i IX u pacjentów z wrodzoną hemofilią</p> <p><u>Eliminacja inhibitora:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indukcja tolerancji immunologicznej FVIII jest rekomendowana dla pacjentów z ciężką hemofilią A i trwale utrzymującym się inhibitorem, który interferuje z profilaktyką lub leczeniem krwawień w standardowej dawce (1B*), ▪ Indukcja tolerancji immunologicznej powinna być rozpoczęta tak szybko jak to możliwe po potwierdzeniu obecności inhibitora i kiedy jego miano utrzymuje się na poziomie <10 BU/ml (1B*), ▪ Kiedy miano inhibitora w momencie diagnozy jest >10 BU/ml, należy odroczyć rozpoczęcie ITI dopóki nie spadnie ono poniżej 10 BU/ml (1B*). Jeżeli nie stanie się to po upływie 1 roku, należy rozważyć rozpoczęcie ITI (2C*), ▪ Jeżeli maksymalne miano inhibitora przed rozpoczęciem ITI wynosiło <5 BU/ml, ITI powinna być rozpoczęta w dawce początkowej 50 IU/kg co 2 dzień (2B*), ▪ Jeżeli wyjściowe miano inhibitora wynosi <10 BU/ml a maksymalne miano historyczne <200 BU/ml, należy rozpocząć ITI w dawce 100 j.m./kg/dz. dopóki miano nie spadnie <5 BU/ml (2B*), ▪ Jeżeli wyjściowe miano inhibitora wynosi >10 BU/ml lub wynosiło w przeszłości >200 BU/ml ITI powinna być rozpoczęta w dawce 200 BU/ml (2B*), ▪ Jeżeli w trakcie terapii ITI dawką 50 IU/kg co 2 dzień lub 100 IU/kg/dz. występują krwawienia, należy zwiększyć dawkę stopniowo do 200 IU/kg/dz. celem kontroli krwawień (2B*),

- Indukcja tolerancji immunologicznej powinna być kontynuowana tak długo, aż zostanie osiągnięty przekonywujący trend spadkowy w mianie inhibitora. Należy unikać przerw w ITI (2C*),
- Kiedy dawka FVIII zostanie zredukowana do ≤ 50 IU/kg co 2 dzień a poziom FVIII zostanie utrzymany ≥ 1 IU/dl lub $T \frac{1}{2}$ FVIII po okresie wash-out wynosi >7 godzin, uznaje się, że u pacjenta rozwinęła się tolerancja (2C*),
- Kiedy miano inhibitora obniża się nieadekwatnie (redukcja 20% w czasie 6 mies.) należy rozważyć alternatywną strategię – np. zwiększenie dawki FVIII, zastosowanie osoczopochodnego FVIII, immunosupresję rytuksymabem lub wstrzymanie ITI (2C*). Jeżeli nie ma adekwatnej odpowiedzi w czasie 6 mies. po włączeniu II linii terapii, należy zaprzestać ITI (2C*),
- Należy uważnie rozważyć próbę indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, z niewielką odpowiedzią, ryzykiem anafilaksji i zespołu nerczycowego. Odnotowano przypadki powodzenia takiego postępowania, zaś dodanie immunosupresji do ITI było związane w wysokim odsetkiem powodzeń (2C*).

Leczenie krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem:

- W przypadku krwawień podaje się duże dawki FVIII/FIX u osób słabo odpowiadających na leczenie lub FEIBA/rFVIIa u osób dobrze odpowiadających na leczenie. Podawanie FVIII może być rozważane w przypadku dużych krwawień u osób dobrze odpowiadających z niskim mianem inhibitora. U pacjentów słabo odpowiadających z niskim mianem inhibitora lepiej jest zwiększyć częstość infuzji FVIII/FIX niż zwiększać dawkę (2C*),
- Pacjenci, którzy doświadczyli reakcji alergicznych na FIX powinni być leczeni rFVIIa (1C*),
- Opcjami leczenia we wczesnych krwawieniach do stawów są: pojedyncza dawka FEIBA (50–100 μ g/kg), pojedyncza wysoka dawka FVIIa (270 μ g/kg) lub 1-3 standardowe dawki rFVIIa (90 μ g/kg) (1B*),
- Leczenie w przypadku braku krwawień dostawowych powinno mieć miejsce za pomocą FVIII/FIX lub standardowych dawek FEIBA lub rFVIIa do czasu uzyskania dalszych danych (2C*),
- Podawanie kwasu traneksamowego może być rozważane u wszystkich osób, które nie otrzymywały wysokich dawek FEIBA, szczególnie w przypadku krwawień z błon śluzowych (2C*),
- Niektóre krwawienia, niereagujące na zastosowanie środków typu by-passing agents, mogą być skutecznie leczone poprzez usunięcie inhibitora za pomocą plazmaferazy i immunoadsorcji wraz z wysokimi dawkami FVIII/IX (2B*),
- Leczenie skojarzone rFVIIa i FEIBA powinno być rozważone tylko w przypadku krwawień zagrażających życiu lub kończynom, nieodpowiadających na inne monoterapie (2C*).

Profilaktyka hemofilii powikłanej inhibitorem:

- Profilaktyka środkami typu by-passing agents może być rozważona u małych dzieci po pierwszym krwawieniu do stawu w celu zredukowania ryzyka artropatii (2C*),
- Jeżeli konieczna jest profilaktyka u pacjenta oczekującego na ITI, powinno zastosować się rFVIIa (2C*),
- Profilaktyka może być rozważona u osób starszych z nawracającymi krwawieniami lub postępującą artropatią (2C*),
- Wybór produktu do profilaktyki powinien być rozważony indywidualnie, biorąc pod uwagę poprzednie odpowiedzi na leczenie, logistykę podania produktu i koszty (2C*),
- Jeżeli początkowy schemat leczenia jest nieskuteczny, należy raczej zwiększyć częstość infuzji niż zwiększać dawkę (2C*).

*Ocena siły zaleceń i jakości dowodów: Siła zaleceń: 1 – silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja; Jakość dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Bogdan Gajewski – Prezes PSChH
<p>Aktualnie stosowane technologie</p>	<p>„Koncentraty omijające są stosowane do leczenia krwawień oraz w leczeniu profilaktycznym, przed, w trakcie i po nieudanym przeprowadzeniu ITI, a także u pacjentów którzy nie kwalifikują się do ITI. Każdy pacjent z inhibitorem powinien być brany pod uwagę jako kandydat do ITI. Zdarza się jednak, że pacjenci nie są kwalifikowani do ITI, a leczenie lekami omijającymi jest stosowane jako leczenie pierwszego wyboru.”</p> <p>„Obecnie stosowane leki mają krótki czas półtrwania i zapewniają niedostateczną ochronę przeciwkrwotoczną. U pacjentów ze słabym dostępem żylnym częste wstrzykiwanie leków omijających jest bardzo trudne, może uniemożliwić prawidłowe leczenie.”</p>
<p>Argumenty za/przeciw wnioskowaną technologią:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII ▪ w populacji pacjentów z hemofilią A bezą inhibitorów czynnika VIII 	<p>„Lek zapewnia bardzo dobre leczenie profilaktyczne u chorych na hemofilię A. Znacząco ogranicza ilość krwawień, hamuje progresie artropatii hemofilowej, istotnie poprawia kondycję fizyczną oraz jakość życia chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem.”</p> <p>Grupą pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje), która mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii: „Zdecydowanie taką grupą pacjentów jest grupa chorych, w której występuje powikłanie inhibitorem czynnika krzepnięcia. Druga grupa to osoby o złym dostępie żylnym, niedowidzące osoby w podeszłym wieku. W ich przypadku sposób podawania Hemlibry (emicizumabu) – podskórnym – może w istotny sposób poprawić ich dostęp do leczenia.”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD–10 D66, D67)” i B. 94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilia A i B (ICD–10 D66, D67) są następujące czynniki krzepnięcia VIII:

- Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Advate, Kogenate Bayer, Elocta, Nuwiq, NovoEight);
- Osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (Beriate, Immunate, Octanate).

Konkretne preparaty czynnika VIII dostępne w ramach programów lekowych oraz programu polityki zdrowotnej wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia.

Programy B15. i B94. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”

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.

Programy obejmują pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień

1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

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.

1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).

1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

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.

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.

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

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:

1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;

2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” w ramach 4 modułów, zapewnia dostępność produktów leczniczych dla pacjentów z inhibitorem oraz bez inhibitora m.in. na wskazanie leczenie domowe, w tym leczenie krwawień, immunotolerancję, wtórną profilaktykę u dorosłych chorych, wtórną profilaktykę dla dzieci, które nie mogą korzystać z programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (np. z uwagi na inhibitor).

Kryteriami kwalifikacji do modułu I jest stwierdzenie lub podejrzenie skaz krwotocznych, natomiast do modułu II kwalifikowani są dorośli i dzieci, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczo pochodnych koncentratów czynnika VIII i IX w skazach krwotocznych. Kryteriami kwalifikacji do modułu III jest choroba von Willebranda lub nabyty zespół von Willebranda.

Planowane interwencje

W ramach celu szczegółowego „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”, planowane są m.in. następujące interwencje:

- Zakupy produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Podstawowe zasady zakupów produktów leczniczych:

- Zakup będzie dokonywany, przez Narodowe Centrum Krwi, 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 pkt poniżej.
- 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 pacjentów z założonym portem, w ramach serwisu posprzedażowego.
- Zapewnienie pacjentom zakupionych produktów leczniczych zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia
 - Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna będą przekazywane przez NCK na podstawie stosownych umów do RCKiK.
 - Realizacja i zapewnienie dostaw domowych koncentratów czynników krzepnięcia. Sposób organizacji dostaw domowych:
 - ✓ Ośrodki leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych zgłoszą do Rady Programu pacjentów regularnie pobierających koncentraty czynników krzepnięcia, którzy zgodzą się na dostawy domowe i będą przyjmować kupiony w zamówieniu publicznym produkt leczniczy. W pierwszej kolejności ośrodki zgłaszać będą pacjentów, którzy ze względu na ograniczoną sprawność ruchową, oddalenie miejsca zamieszkania od RCKiK lub sytuację rodzinną, mają ograniczone możliwości odbioru produktów leczniczych.
 - ✓ Rada Programu przedłoży NCK listę pacjentów regularnie pobierających dany rodzaj koncentratu czynnika krzepnięcia wraz z dawkowaniem i danymi teleadresowymi pacjentów, spełniających kryteria kwalifikacji, celem zorganizowania zamówienia publicznego na zakup produktu leczniczego wraz z dostawami do domów pacjentów.

Dostawy domowe będą odbywały się na podstawie umowy zawartej pomiędzy NCK a wykonawcą. Usługa dostawy domowej będzie wliczona w cenę jednostkową koncentratu czynnika krzepnięcia. Wybrany wykonawca będzie dostarczał koncentrat czynnika krzepnięcia do domu pacjenta zgodnie z ustawą z dnia 6 września 2001 r. prawo farmaceutyczne

Finansowanymi czynnikami omijającymi BPA (ang. by-passing agent) w ramach modułu 4, są koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC (ang. activated prothrombin complex concentrates) i rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa), stosowane w ramach profilaktyki epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. Z danych uzyskanych od NCK z dnia 28.08.2019 r. (znak pisma NCK-WPZ/1517/65-MZ/RJ/19) wynika, iż nazwy handlowe koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (niezmienne w latach 2016-2019): koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) to **Feiba NF** oraz koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa to **NovoSeven**.

Źródło: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Czynniki omijające stosowane w ramach profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC; – rekombinowany czynnik VIIa. 	„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)”.	Wybór komparatorów uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną podmiotu odpowiedzialnego.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Profilaktyka krwawień u osób dorosłych i młodzieży od 12 r.ż., chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynn ka VIII.	-	Zgodnie z treścią zlecenia MZ, w tym załączonymi wnioskami o finansowanie nowych terapii (Hemlibra), w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, wnioski także obejmują pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynn ka VIII oraz pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynn ka VIII.
Interwencja	Lek Hemlibra podawany 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.	-	Dawkowanie zgodne z ChPL Hemlibra.
Komparatory	Czynniki omijające stosowane w ramach profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> • koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC; • rekombinowany czynnik VIIa. 	-	Podmiot odpowiedzialny określił, że 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). Porównanie pośrednie zostanie wykonane jedynie w przypadku, gdy nie zostanie odnaleziona żadne badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem wskazanego komparatora.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • roczna częstość krwawień; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • nieobecność w pracy; • hospitalizacja; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną • badania obserwacyjne z grupą kontrolną • badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne) 	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim oraz polskim, W przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączane będą badania jednoramienne dla badanej interwencji. W przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączane będą badania jednoramienne dla badanej interwencji. W raporcie nie uwzględniono badań w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska (np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej). 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. 	-	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, CENTRAL The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Jako ostatnią datę wyszukiwania dla ocenianej interwencji podmiot odpowiedzialny podał 29.03.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może przyjęcie strategii wyszukiwania ograniczone jedynie populacji pacjentów dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. Z tego też względu analitycy Agencji rozszerzyli wyszukiwanie do populacji pediatrycznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.10.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych Agencji odnaleziono badania dla pacjentów pediatrycznych Barg 2019, Batsuli 2019 oraz badania HAVEN 2 opisane w dokumencie EMA/125963/2019. Dla pacjentów dorosłych i młodzieży dodatkowo odnaleziono aktualizację badania HAVEN (Levy 2019).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

Do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 badanie z randomizacją:

- **HAVEN 1** (publikacja *Oldenburg 2017* i publikacja *Oldenburg 2019*) III fazy przeprowadzone u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, w którym m.in. porównano skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu stosowanego podskórnie raz w tygodniu w ramach profilaktyki względem braku profilaktyki.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono abstrakty konferencyjne **Mancuso 2017** - w którym przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania *HAVEN 1* (z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku) oraz **Oldenburg 2018**, a także raport oceniający dla leku Hemlibra wydany przez EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) w 2018 roku, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki do badania HAVEN 1.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HAVEN 1 (Oldenburg 2017 Oldenburg 2019, abstrakt konf. Mancuso 2017)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche</p>	<p>- randomizowane, - wielośrodkowe, - otwarte badanie III fazy - typ hipotezy: <i>superiority</i> - okres obserwacji: 25 październ ka 2016 roku - 21 kwietnia 2017 roku</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A EMI w ramach profilaktyki w 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. loading-dose period), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3,0 mg/ kg raz w tygodniu.</p> <p><u>Komparator:</u> Grupa B (co najmniej przez 24 tyg.) Brak profilaktyki EMI (chorzy nie otrzymywali podskórnych iniekcji kontrolnych, ponieważ badanie było otwarte). Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni badania pacjenci mogli otrzymywać EMI w ramach profilaktyki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Młodzież, która ukończyła 12 r.ż. i dorośli, z wrodzoną hemofilią A (o dowolnym stopniu nasilenia), u których: - stwierdzono inhibitor o wysokim mianie (miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII ≥ 5 jednostek Bethesda w mililitrze) - uprzednio podawano czynniki omijające w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”.</p> <p><u>Liczba pacjentów (109)</u> Grupa A (N=35) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”. Pacjenci otrzymali EMI w ramach profilaktyki. Grupa B (N=18) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”. Pacjenci nie otrzymali EMI w ramach profilaktyki. Grupa C (N=49) – chorzy, u których uprzednio zastosowano czynniki omijające podawane w ramach profilaktyki. Pacjenci otrzymywali EMI podawany w ramach profilaktyki. Grupa D (N=7) – chorzy, którzy nie zostali zakwalifikowani do grupy A, B lub C przed zamknięciem grup. Pacjenci otrzymywali EMI w ramach profilaktyki.</p>	<p>- roczna częstość krwawień; - jakość życia związana ze stanem zdrowia; - nieobecność w pracy; - hospitalizacja; - profil bezpieczeństwa.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.4. AKL podmiotu odpowiedzialnego. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego zostały opisane w rozdziale 6.3. AKL.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka populacji w badaniu HAVEN 1

Parametr	Grupa A* N = 35	Grupa B* N = 18	Grupa C* N=49	Grupa D^ N=7
Mediana wieku (zakres)	38.0 (12-68)	35.5 (13-65)	17.0 (12-75)	26.0 (19-49)
Wiek pacjentów <18 r.ż. n (%)	4 (11.4)	2 (11.1)	26 (53.1)	0
Wiek pacjentów ≥ 18 r.ż. n (%)	31 (88.6)	16 (88.9)	23 (46.9)	-
Zdarzenia krwawienia (<9) w poprzednich 24 tygodniach, n (%)	11 (31.4)	5 (27.8)	23 (46.9)	-
Zdarzenia krwawienia (≥ 9) w poprzednich 24 tygodniach, n (%)	24 (68.6)	13 (72.2)	26 (53.1)	3 (43)

Parametr	Grupa A* N = 35	Grupa B* N = 18	Grupa C* N=49	Grupa D^ N=7
Ciężka hemofilia, n (%)	31 (88.6)	18 (100.0)	47 (95.9)	6 (86)
Leczenie ITI, n (%)	14 (40.0)	7 (38.9)	33 (67.3)	3 (43)

*dane z publikacji Oldenburg 2019; ^ dane z publikacji Oldenburg 2017

Definicje głównych punktów końcowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje głównych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
Roczny wskaźnik krwawień*	Roczny wskaźnik krwawień oblicza się przy użyciu następującego wzoru: $ABR = (\text{liczba krwawień} / \text{liczba dni w okresie skuteczności}) \times 365,25$.
Jakość życia związana ze stanem zdrowia	Kwestionariusze służący do oceny jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kwestionariusz Haem-A-QoL (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią), służący do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży, zawierający 10 domen (46 pytań). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. ▪ Kwestionariusz Haemo-QoL SF (ang. Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form) 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 mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. ▪ kwestionariusz 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.

Źródło: AKL Podmiotu odpowiedzialnego; *EMA 2018

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

Ograniczenia jakości badań według podmiotu odpowiedzialnego:

Ocenę jakości badania randomizowanego HAVEN 1 przeprowadzono w skali Jadad. W opinii wnioskodawcy badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA „Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją „ wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii i uzyskało 3 punktów na 5 możliwych w skali Jadad.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie HAVEN 1 – badanie randomizowane, otwarte, przeprowadzone u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, niewielka liczba pacjentów w każdym z ramion.
- W badaniu HAVEN 1 włączono jedynie pacjentów dorosłych i młodzież, która ukończyła 12 r.ż.
- W badaniu HAVEN 1 nie było zaślepienia, badanie miało charakter otwarty
- Przy uwzględnieniu jednostki chorobowej, występuje jest relatywnie krótki okres obserwacji.
- W analizie wyniki badania HAVEN 1 dla dłuższego okresu obserwacji zaprezentowano jedynie w postaci abstraktów Mancuso 2017 i Oldenburg 2018, były zatem są dowodami o niskiej jakości.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego

Ograniczenia analizy klinicznej według podmiotu odpowiedzialnego:

„Należy zaznaczyć, iż jakość życia mierzona w populacji chorych włączonych do badania HAVEN-1 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.” (analiza podmiotu odpowiedzialnego rozdział 9.2.2.4)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących emicizumab z czynnikami omijającymi.

W badaniu HAVEN 1 ocenę skuteczności klinicznej emicizumabu przedstawiono w grupie chorych (grupa A), którzy uprzednio otrzymywali czynniki omijające w ramach leczenia „na żądanie”, a następnie otrzymywali podskórną EMI w ramach profilaktyki lub do kontrolnej grupy (grupy B), w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI.

W badaniu HAVEN 1 (publikacja Oldenburg 2017) wśród pacjentów z grupy C (n=49) dodatkowo przedstawiono wewnętrzną analizę dla subpopulacji chorych uczestniczących wcześniej w badaniu nieinterwencyjnym (n=24). W ramach tej analizy porównano wyniki w zakresie rocznego wskaźnika krwawień uzyskane po uprzedniej profilaktyce z zastosowaniem czynników omijających (badanie nieinterwencyjne) względem wyników dla tych pacjentów uzyskanych po późniejszym zastosowaniu EMI w profilaktyce (badanie HAVEN-1).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Roczny wskaźnik krwawień

W badaniu HAVEN 1 (**Oldenburg 2017**) roczny wskaźnik wszystkich krwawień to pierwszorzędowy punkt końcowy. Wśród chorych wcześniej leczonych „na żądanie” czynnikami omijającymi, oceniano wpływ leczenia profilaktycznymi dawkami EMI (cotygodniowymi) w porównaniu z brakiem profilaktyki (grupa A vs grupa B), na liczbę krwawień. W publikacji Oldenburg 2017 odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka krwawień o 87% (RR=0,13, p<0,001) po zastosowaniu profilaktyki EMI w porównaniu do braku profilaktyki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść EMI stosowanego w ramach profilaktyki we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Roczny wskaźnik krwawień wśród chorych leczonych emicizumabem w ramach profilaktyki w porównaniu do braku profilaktyki (grupa A vs grupa B) - okres obserwacji ok. 24 tygodni (data odcięcia danych 25 października 2016 roku)

Punkt końcowy	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) [^] # N=35	Brak profilaktyki (grupa B) [^] # N=18	RR* (95% CI)	Wartość p*
Roczny wskaźnik krwawień (95% CI)				
leczonych czynnikami omijającymi	2,9 (1,7; 5,0)	23,3 (12,3; 43,9)	0,13^{##} (0,057; 0,277)*	<0,0001*
wszystkich	5,5 (3,6; 8,6)	28,3 (17,0; 47,3)	0,20 (0,102; 0,375)	<0,0001*
spontanicznych	1,3 (0,7; 2,2)	16,8 (9,9; 28,3)	0,08 (0,037; 0,154)	<0,0001*
do stawów	0,8 (0,3; 2,2)	6,7 (2,0; 22,4)	0,11 (0,025; 0,520)	0,0050*
do osłabionych stawów	0,1 (0,0; 0,6)	3,0 (1,0; 9,1)	0,05 (0,009; 0,227)	0,0002*

dane z publikacji Oldenburg 2017 (z wykresu), okres obserwacji ok. 24 tyg., data odcięcia danych 25 października 2016 roku; *dane z EMA 2018, okres obserwacji ok. 24 tyg. (data odcięcia danych 25 października 2016 roku); ^ grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; RR - wskaźnik ryzyka (ang. risk ratio).

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym **Mancuso 2017** przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku). U chorych kontynuujących stosowanie EMI w ramach profilaktyki (grupa A), roczny wskaźnik leczonych krwawień, roczny wskaźnik wszystkich krwawień, roczny wskaźnik krwawień (spontanicznych, do stawów) u pacjentów leczonych czynnikami omijającymi, był niższy w porównaniu do wyników badania **Oldenburg 2017** (dla daty odcięcia danych 25 października 2016 roku). U pacjentów u których przez co najmniej 24 tygodnie nie stosowano żadnej profilaktyki, a następnie wdrożono profilaktykę EMI (Grupa B), odnotowano niskie roczne wskaźniki krwawień.

Tabela 16. Roczny wskaźnik krwawień wśród chorych leczonych emicizumab w ramach profilaktyki w porównaniu do leczenia EMI w ramach profilaktyki (po uprzednich ≥ 24 tygodniach braku profilaktyki) (grupa A vs grupa B)

Punkt końcowy	Publikacja (badania)	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) [^] N=35	EMI w ramach profilaktyki (po uprzednich ≥ 24 tygodniach braku profilaktyki) (grupa B) [^] N=17
		Wskaźnik (95% CI)	
wszystkich	HAVEN 1 (abstrakt konf. Mancuso 2017)**	4,5 (2,83; 7,06)	2,0 (1,03; 4,00)
leczonych czynnikami omijającymi		2,4 (1,34; 4,30)	1,0 (0,43; 2,50)
spontanicznych		0,9 (0,51; 1,65)	0,4 (0,16; 1,16)
do stawów		0,6 (0,21; 1,89)	0,4 (0,14; 1,28)
do stawów osłabionych		0,1 (0,02; 0,43)	0,2 (0,05; 0,87)

[^] grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; ** Okres obserwacji: data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku;

Wśród pacjentów z grupy C (n=49) przedstawiono dodatkowo wewnętrzną analizę dla subpopulacji chorych uczestniczących wcześniej w badaniu nieinterwencyjnym (n=24). W ramach tej analizy porównano wyniki w zakresie rocznego wskaźnika krwawień uzyskane po uprzedniej profilaktyce z zastosowaniem czynników omijających (badanie nieinterwencyjne) względem wyników dla tych pacjentów uzyskanych po późniejszym zastosowaniu EMI w profilaktyce (badanie HAVEN-1). W porównaniu tym odnotowano istotnie statystycznie niższe o 79% ryzyko wystąpienia krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w porównaniu z wynikami dla tych pacjentów po zastosowaniu profilaktyki składającej się z czynników omijających (**Oldenburg 2017**, tab. 17). Dla dłuższego okresu obserwacji (abstrakt **Mancuso 2017**, data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku) ryzyko wystąpienia krwawień dla tego porównania było niższe o 87% (RR=0,13), patrz tab. 18.

Tabela 17. Roczny wskaźnik krwawień u wybranych pacjentów z grupy C stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w porównaniu z wynikami po wcześniejszej profilaktyce z zastosowaniem czynników omijających (Oldenburg 2017).

Punkt końcowy	EMI w ramach profilaktyki (grupa C) [^] N=24	Wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynników omijających [^] N=24	RR [#] (95% CI)	Wartość p
Roczny wskaźnik krwawień (95% CI)				
wszystkich	5,5 (2,98; 10,26)*	24,3 (18,11; 32,67)*	0,23 (0,119; 32,67^{&})*	<0,0001*
leczonych czynnikami omijającymi	3,3 (1,3; 8,1)#*	15,7 (11,1; 22,3)#*	0,21 (0,089; 0,486)*	0,0003*

dane z publikacji **Oldenburg 2017** (z wykresu), okres obserwacji ok. 24 tyg., data odcięcia danych 25 października 2016 roku; *dane z **EMA 2018**, okres obserwacji ok. 24 tyg. (data odcięcia danych 25 października 2016 roku); [^]chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym; & w analizie podmiotu odpowiedzialnego wartość 0,435

Tabela 18. Roczny wskaźnik krwawień u wybranych pacjentów z grupy C stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w porównaniu z wynikami po wcześniejszej profilaktyce z zastosowaniem czynników omijających (Mancuso 2017).

Punkt końcowy	Publikacja (badania)	EMI w ramach profilaktyki (grupa C)^ N=24	Wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynników omijających^ N=24	RR (95% CI)	Wartość p
		Wskaźnik (95% CI)			
Roczny wskaźnik wszystkich krwawień	HAVEN 1 (Mancuso 2017)**	3,8 (1,98; 7,16)	24,6 (18,42; 32,88)	0,15 (b/d)	<0,0001
Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikami omijającymi		2,1 (0,87; 5,13)	15,8 (11,24; 22,22)	0,13 (b/d)	<0,0001

^chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym; ** data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku

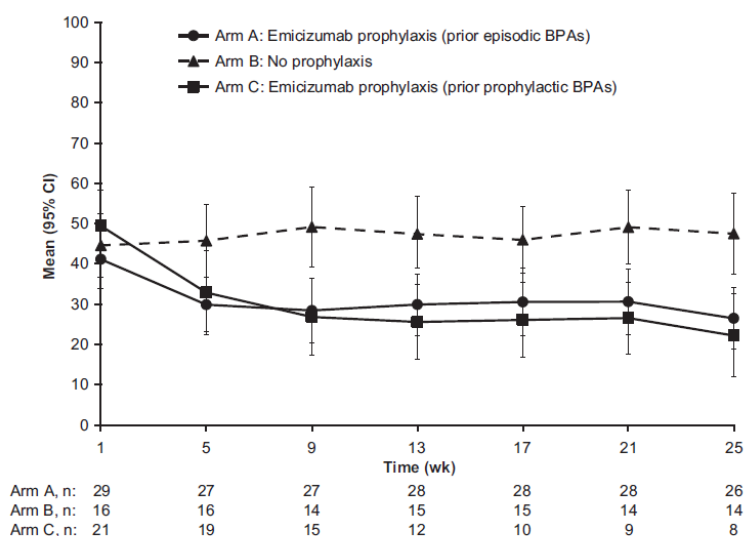
Jakość życia

Jakość życia oceniano w ramach kwestionariusza oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią -Haem-A-QoL (ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*) oraz w ramach kwestionariusza służącego do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży - Haemo-QoL SF (ang. *Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form*). Wyniki kwestionariuszy Haem-A-QoL i Haemo-QoL SF są w zakresie od 0 do 100, natomiast niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych.

W badaniu *HAVEN 1* oceniano stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. *index utility score*) w ramach Europejskiego Kwestionariusza Oceny Jakości Życia składającego się z 5 domen EQ-5D-5L (ang. *five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*). W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wyniki na wizualnej skali analogowej są 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.

Ocena jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL

W ramach kwestionariusza Haem-A-QoL odnotowano istotnie statystycznie różnicę w skorygowanych wartościach średnich na korzyść grupy otrzymującej EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) w 25. tygodniu leczenia, w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego. Wyniki oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL przedstawiono poniżej.



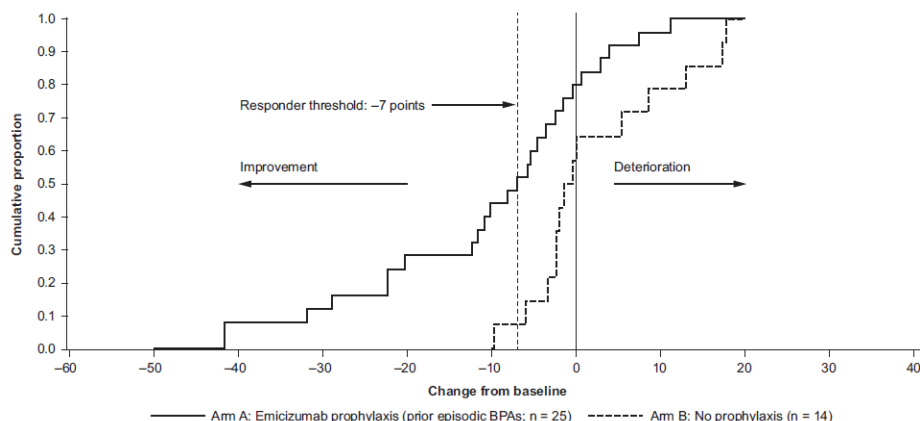


Tabela 19. Wyniki oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) [^]	N	Brak profilaktyki (grupa B) [^]	N	Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)	Wartość p
	Skorygowana średnia (95% CI)					
Kwestionariusz Haem-A-QoL						
Całkowity wyniki	29,2* (19,1; 34,2) [#]	26	43,21* (37,5; 57,3) [#]	14	14,01 (5,56; 22,45)*	0,0019*
Domena zdrowia fizycznego	32,61*	26	54,17* (43,1; 70) [#]	14	21,55 (7,89; 35,22)*	0,0029*

[#] dane z publikacji Oldenburg 2019 (odczytane z wykresu dla 95% CI); * dane z dokumentu EMA 2018; [^] grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”

W ramach kwestionariusza Haem-A-QoL zmiana wyniku oceny względem wartości początkowych w 25. tygodniu trwania badania HAVEN 1 była większa w przypadku wyniku ogółem w grupie otrzymującej EMI w ramach profilaktyki (grupa A) w porównaniu do grupy bez profilaktyki (grupa B) oraz była większa w większości rozpatrywanych domen (wyniki w tabeli poniżej). Ponadto można 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.

Tabela 20. Zmiana wyniku oceny w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy*	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) ^{**^}	N	Brak profilaktyki (grupa B) ^{**^}	N	MD (95% CI)
	Skorygowana średnia (SD)				
Kwestionariusz Haem-A-QoL					
Zmiana wyniku oceny względem wartości początkowych (ogółem)	-10,7 (14,90)	25	2,5 (9,47)	14	-13,20 (-20,86; -5,54)
Zdrowie fizyczne	-19,8 (22,95)	25	0,4 (18,22)	14	-20,20 (-33,32; -7,08)
Uczucia	-14,8 (28,45)	25	6,7 (15,08)	14	-21,50 (-35,17; -7,83)
Postrzeganie samego siebie	-12,2 (19,50)	25	2,5 (16,24)	14	-14,70 (-26,14; -3,26)
Sport i rozrywka	-9,8 (23,32)	15	2,1 (13,10)	11	-11,90 (-26,01; 2,21)
Nauka i praca	-13,1 (15,30)	15	8,3 (27,78)	9	-21,40 (-41,13; -1,67)
Radzenie sobie z hemofilią	-4,0 (19,65)	25	8,3 (19,76)	14	-12,30 (-25,20; 0,60)

Leczenie	-9,3 (18,50)	25	2,2 (13,06)	14	-11,50 (-21,47; -1,53)
Przyszłość	-13,8 (25,00)	25	-2,5 (24,43)	14	-11,30 (-27,42; 4,82)
Plany rodzinne	10,9 (23,64)	9	-3,1 (19,35)	8	14,00 (-6,45; 34,45)
Partnerstwo i seksualność	-2,3 (26,30)	25	3,6 (17,17)	14	-5,90 (-19,58; 7,78)

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego; SD obliczono na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji Oldenburg 2019. ** ujemne wartości oznaczają poprawę wyniku względem wartości początkowych ; ^ grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; SD odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD różnica średnich (ang. mean difference)

W czasie trwania badania HAVEN 1 (publikacja Oldenburg 2019) zaobserwowano 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).

Tabela 21. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku (okres obserwacji 25 tyg.)

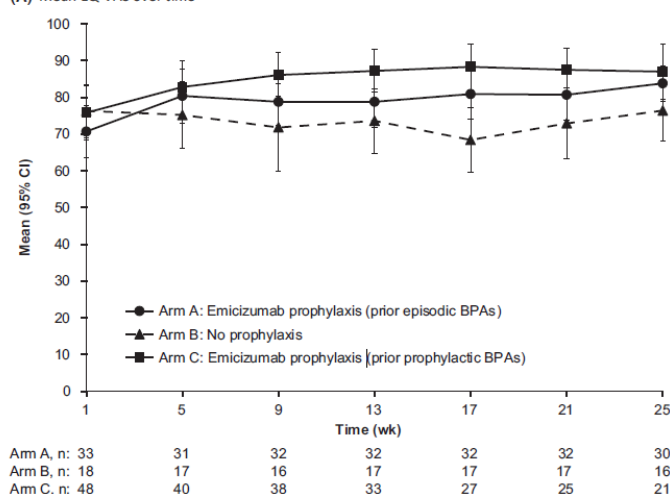
Punkt końcowy*	EMI w ramach profilaktyki (grupa A)^ n (%)	N	Brak profilaktyki (grupa B)^ n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
Kwestionariusz Haem-A-QoL								
wynik całkowity #	13 (52,0)	25	1 (7,1)	14	14,08 (1,59; 124,59)	0,45 (0,21; 0,69)	3 (2; 5)	TAK
domena zdrowia fizycznego ##	18 (72,0)	25	4 (28,6)	14	6,43 (1,51; 27,45)	0,43 (0,14; 0,73)	3 (2; 8)	TAK

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego; ^ grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; # wartość progowa wynosi to 7 punktów; ## wartość progowa wynosi to 10 punktów; OR iloraz szans (ang. odds ratio); RD różnica ryzyka (ang. risk difference); NNT (ang. number needed-to-treat) liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Ocena jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L

Dla wyniku oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L między grupą stosującą EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) odnotowano istotnie statystyczną różnicę między grupami w skorygowanych wartościach średnich w 25. tygodniu leczenia na korzyść grupy otrzymującej EMI, zarówno w przypadku wyniku zaprezentowanego na wizualnej skali analogowej, jak i w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności.

(A) Mean EQ-VAS over time



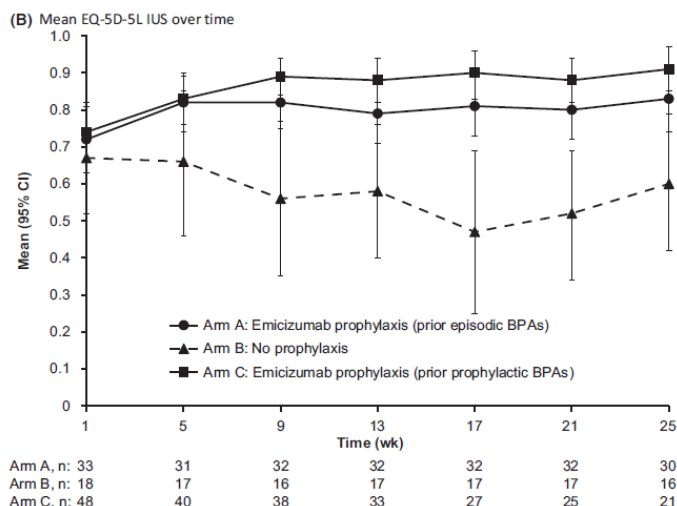


Tabela 22. Wyniki oceny w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) [^]	N	Brak profilaktyki (grupa B) [^]	N	Różnica w skorygowanych średnich (95% CI) ^{**}	Wartość p
	Skorygowana średnia (95% CI)					
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
Wizualna skala analogowa	84,08*	30	74,36*	16	-9,72(-17,62,-1,82)*	0,0171*
Wynik indeksu użyteczności	0,81*	30	0,65* (0,43; 0,79)#	16	-0,16 (-0,25, -0,07)*	0,0014*

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego; # dane z publikacji Oldenburg 2019 (odczytane z wykresu dla 95% CI); * dane z dokumentu EMA 2018; ** na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji Oldenburg 2019; [^] grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”

W czasie trwania badania HAVEN 1 (publikacja Oldenburg 2019) zaobserwowano 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).

Tabela 23. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy*	EMI w ramach profilaktyki (grupa A) [^] n (%)	N	Brak profilaktyki (grupa B) [^] n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
Kwestionariusz EQ-5D-5L								
Wizualna skala analogowa #	17 (56,7)	30	3 (18,8)	16	5,67 (1,33; 24,12)	0,38 (0,12; 0,64)	3 (2; 9)	TAK
Wynik indeksu użyteczności ##	15 (50,0)	30	2 (12,5)	16	7,00 (1,35; 36,28)	0,38 (0,13; 0,62)	3 (2; 8)	TAK

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego; * dane z badania HAVEN 1 (Oldenburg 2019); [^] grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; # wartość progowa wynosi to 7 punktów; ## wartość progowa wynosi to 10 punktów; OR iloraz szans (ang. odds ratio); RD różnica ryzyka (ang. risk difference); NNT (ang. number needed-to-treat) liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Nieobecność w pracy

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 wynosiły odpowiednio 7% w grupie A i 14% w grupie B1. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 24. Odsetek opuszczonych dni w pracy (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy*	EMI w ramach profilaktyki (grupa A)^	N	Brak profilaktyki (grupa B)^	N	MD (95% CI)
	Średnia (SD)				
Opuszczone dni w pracy [%]	7%* (12,70)	11	14%* (7,43)	7	-7,00 (-16,31; 2,31)

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego; SD obliczono na podstawie wartości 95% CI podanego przez autorów publikacji; *dane z publikacji Oldenburg 2019; ^ grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; MD różnica średnich (ang. mean difference; SD odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Hospitalizacja

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.

Tabela 25. Liczba dni, w których chorzy poddani byli hospitalizacji (okres obserwacji 25 tyg.)

Punkt końcowy*	EMI w ramach profilaktyki (grupa A)^	N	Brak profilaktyki (grupa B)^	N	MD (95% CI)
	Średnia (95% CI)*				
Hospitalizacja [dni]	1,9 (0,0; 5,1)	b/d	4,2 (0,0; 8,9)	b/d	-2,3 (b/d)

dane z analizy podmiotu odpowiedzialnego *dane z publikacji HAVEN 1 (Oldenburg 2019); ^ grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; MD różnica średnich (ang. mean difference)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Na podstawie publikacji Oldenburg 2017, w badaniu HAVEN 1 odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 9 (9%) chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Działania niepożądane zaobserwowano u 23 chorych. U 103 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki odnotowano 198 zdarzeń niepożądanych. U 15 (15%) pacjentów najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wkłucia (28 zdarzeń).

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa emicizumabu stosowanego w ramach profilaktyki

Punkt końcowy	Publikacje	EMI w ramach profilaktyki							
		grupa A n (%)	N	grupa B^ n (%)	N	Grupa C n (%)		Grupa D n (%)	N
Działania niepożądane	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	13 (38,2)	34	1 (7,7)	13	9 (18,4)	49	0 (0,0)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	14 (41,2)	34	3 (17,6)	17	13 (26,5)	49	3 (27,3)	11
Ciężkie zdarzenia niepożądane	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	4 (11,8)	34	1 (7,7)	13	4 (8,2)	49	0 (0,0)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	7 (20,6)	34	2 (11,8)	17	7 (14,3)	49	0 (0,0)	11
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	29 (85,3)	34	7 (53,8)	13	35 (71,4)	49	2 (28,6)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	32 (94,1)	34	10 (58,8)	17	43 (87,8)	49	7 (63,6)	11

Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopniu nasilenia	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	3 (8,8)	34	1 (7,7)	13	4 (8,2)	49	0 (0,0)	7
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	HAVEN 1 (EMA 2018)	0 (0,0)	34	0 (0,0)	17	1 (2,0)	49	0 (0,0)	11
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 5\%$ chorych)									
Reakcje w miejscu wkłucia	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	8 (24)	34	1 (8)	13	5 (10)	49	1 (14)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	8 (23,5)	34	2 (11,8)	17	6 (12,2)	49	1 (9,1)	11
Ból głowy	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	3 (9)	34	1 (8)	13	6 (12)	49	2 (29)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	4 (11,8)	34	2 (11,8)	17	11 (22,4)	49	2 (18,2)	11
Zmęczenie	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	3 (9)	34	1 (8)	13	2 (4)	49	0 (0)	7
Zakażenia górnych dróg oddechowych	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	7 (21)	34	0 (0)	13	2 (4)	49	0 (0)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	8 (23,5)	34	0 (0,0)	17	2 (4,1)	49	2 (18,2)	11
Ból stawów	HAVEN 1 (Oldenburg 2017)	2 (6)	34	1 (8)	13	3 (6)	49	0 (0)	7
	HAVEN 1 (EMA 2018)	4 (11,8)	34	2 (11,8)	17	7 (14,3)	49	0 (0,0)	11

*dane z publikacji Oldenburg 2017 - okres obserwacji ok. 24 tyg. (data odcięcia danych 25 października 2016 roku); ;

**dane z publikacji HAVEN 1 (EMA 2018) - okres obserwacji: data odcięcia danych 21 kwietnia 2017 roku; ; ^ dane w grupie B dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI; OBS – okres obserwacji

Według danych przedstawionych w abstrakcie **Mancuso 2017**, z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku, emicizumab był dobrze tolerowany przez chorych. Nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych, które wymagałyby przerwania leczenia

Dodatkowo w dokumencie EMA 2018 przedstawiono profil bezpieczeństwa w grupie stosującej profilaktykę emicizumabem względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A vs B). U chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” i otrzymujących EMI w ramach profilaktyki (grupa A), istotnie statystycznie częściej niż w przypadku grupy nieotrzymującej profilaktyki występowały działania niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i reakcje w miejscu wkłucia.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa emicizumabu (porównanie grupa A vs grupa B)

Punkt końcowy**	EMI w ramach profilaktyki (grupa A)^ n (%), N=34	Brak profilaktyki (grupa B)^ n (%), N=18	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Działania niepożądane	13 (38,2)	0 (0,0)	7,39 (2,00; 27,29)	0,38 (0,21; 0,56)	TAK
Ciężkie zdarzenie niepożądane	4 (11,8)	4 (22,6 [§])	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)	Nieemożliwe 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
-----------------------------------	---------	---------	---------------------	--------------------	-----

*dane z publikacji HAVEN 1 (EMA 2018); ** data odcięcia danych 25 października 2016 roku; ^grupa chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie”; & w analizie podmiotu odpowiedzialnego wartość 22,2

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Populacja dorosłych i młodzieży

Badanie Levy 2019

Badanie dotyczyło analizy bezpieczeństwa stosowania rFVIIa z emicizumabu u pacjentów z wrodzoną hemofilią A z inhibitorami. Celem badania było uzyskanie informacji na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania rFVIIa i emicizumabu. Początkową indywidualną dawkę rFVIIa, odstępy między dawkami i łączną dawkę oceniano w badaniach HAVEN 1, HAVEN 2 i HAVEN 4. Wszystkie zdarzenia niepożądane zgłoszone w każdym z trzech badań u pacjentów leczonych rFVIIa zostały ocenione.

Większość krwawień wystąpiła w badaniu HAVEN 1. Gdy rFVIIa zastosowano w leczeniu epizodu krwawienia, w większości przypadków zastosowano dawkę $100 \pm 20 \mu\text{g} / \text{kg}$. Odstępy między dawkami, a także dawki łączne były zgodne z zaleceniami i aktualną praktyką. Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events), żadnych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (ang. thrombotic microangiopathy), ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. thromboembolic events) związanych z rFVIIa w połączeniu z profilaktyką emicizumabu w badaniach HAVEN. Stosowanie rFVIIa w kontekście profilaktyki emicizumabu nie zmienia profilu bezpieczeństwa.

Populacja pediatryczna

Do analizy klinicznej dodatkowo włączono publikację dla pacjentów pediatrycznych (w analizie podmiotu odpowiedzialnego badanie to nie spełniało kryteriów włączenia w zakresie populacji dzieci):

- **HAVEN 2** (BH29992, NCT02795767) badanie jednoramienne, III fazy, otwarte, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo EMI u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż., z hemofilią A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczonych lekami omijającymi, w badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu, badanie w trakcie.

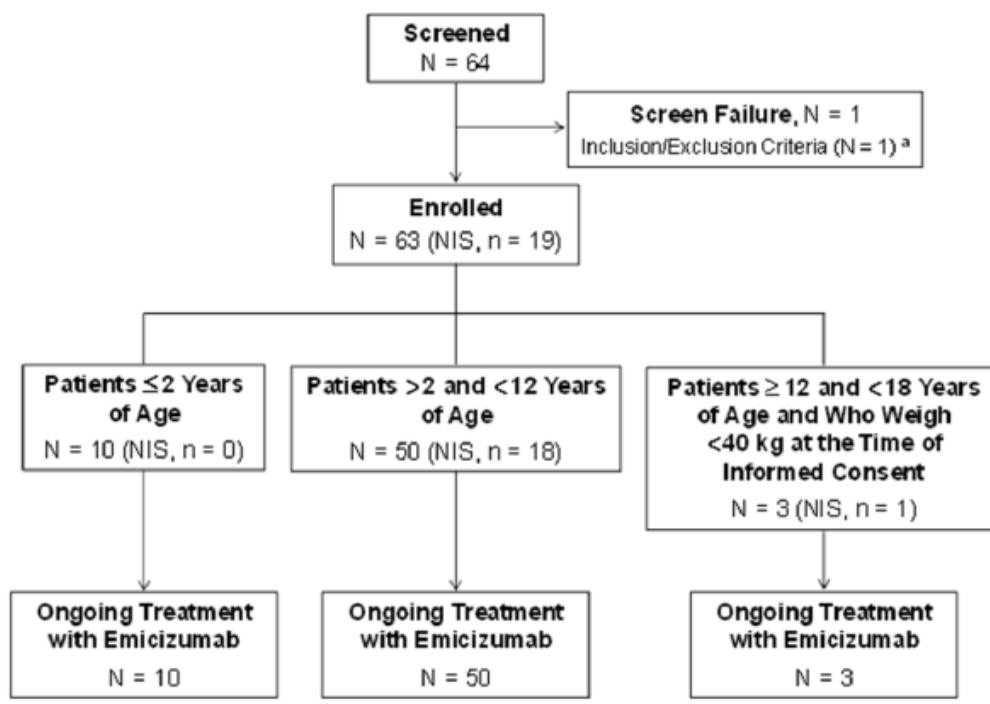
W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 2 dodatkowe publikacje dla pacjentów pediatrycznych:

- **Batsuli 2019** – celem tego badania był przegląd retrospektywny serii przypadków pacjentów pediatrycznych z hemofilią A z inhibitorami, otrzymujących ITI w celu wyeliminowania inhibitora oraz w celu profilaktyki emicizumabem.
- **Barg 2018** – badanie kohortowe, prospektywne dotyczące leczenia dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem

Badanie HAVEN 2

W związku z brakiem pełnotekstowej publikacji dla badania HAVEN 2, wykorzystano wyniki zamieszczone w dokumencie EMA/125963/2019. Do badania włączono 63 pacjentów pediatrycznych - 60 pacjentów w wieku <12 lat (w tym 10 pacjentów w wieku ≤ 2 lat), oraz 3 pacjentów powyżej 12 r.ż i <40 kg) z wrodzoną hemofilią A z inhibitorami FVIII, którzy jako wcześniejsze leczenie otrzymywali leki omijające. Spośród 63 pacjentów, 19 pacjentów uczestniczyło w nieinterwencyjnym badaniu NIS (ang. non-interventional study, BH29768). Większość pacjentów (95,2%) miała ciężką hemofilię. Data odcięcia 5 października 2017 r.

Liczba pacjentów – badanie HAVEN 2



Źródło: EMA 2019; NIS (ang. non-interventional study); Emicizumab podawany w dawce nasycającej 3,0 mg / kg s.c. raz w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie po dawce podtrzymującej 1,5 mg / kg / tydzień s.c. W grupie B (dawka podtrzymująca 3 mg / kg co 2 tygodnie).

Dane dotyczące skuteczności dla 59 pacjentów z ABR w wieku <12 lat przedstawiono po co najmniej 12 tygodniu leczenia. W badaniu HAVEN 2 nie odnotowano leczonych krwawień u 86% dzieci otrzymujących emicizumab w ramach profilaktyki. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis). Leczone krwawienia to krwawienia leczone preparatami omijającymi. Wszystkie krwawienia to krwawienia leczone i nieleczone preparatami omijającymi. Pacjenci z narażeniem na emicizumab rozpoczynali od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie. Wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 28. Wskaźnik krwawień w skali roku ABR (pacjenci < 12 lat) – badanie HAVEN 2

Punkt końcowy	ABR ^a (95% CI) N ^b = 59	Mediana ^c ABR (IQR) N ^b = 59	n, % pacjentów z brakiem krwawień (95% CI) N ^b = 59
Leczone krwawienia	0,3 (0,13; 0,52)	0,0 (0,00; 0,00)	51/59 (86,4%)
Wszystkie krwawienia	3,8 (2,20; 6,52)	0,0 (0,00; 3,42)	55/59 (93,2%*)
Leczone krwawienia samoistne	0,0 (0,00; 0,17)	0,0 (0,0; 0,00)	58/59 (98,3%)
Leczone krwawienia do stawów	0,2 (0,07; 0,39)	0,0 (0,00; 0,00)	53/59 (89,8%)
Leczone krwawienia do wybranych stawów	0,1 (0,01; 0,65)	0,0 (0,00; 0,00)	57/59 (96,6%)

Źródło: dokument EMA/125963/2019; ABR - wskaźnik krwawień w skali roku (ang. annualised bleed rate); CI - przedział ufności; IQR - rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem; ^a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR); ^b Dane dotyczące skuteczności pochodzą od pacjentów w wieku < 12 lat, którzy uczestniczyli w badaniu HAVEN 2 przez co najmniej 12 tygodni (N = 59), ponieważ głównym celem badania była ocena skutków leczenia w zależności od wieku.; ^c Obliczony ABR; * obliczenia własne Agencji

W analizie danych wewnątrzsobniczych cotygodniowa profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała klinicznie istotną (98%) redukcję występowania leczonych krwawień u 18 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali co najmniej przez 12 tygodni profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów odnotowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania.

Tabela 29. Porównanie wewnętrznie wskaźnika krwawień (krwawienia leczone) w skali roku po zastosowaniu profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami omijającymi (badanie HAVEN 2)

Punkt końcowy	Wcześniejsze leczenie lekami omijającymi* (N = 18)	Profilaktyka produktem Hemlibra (N = 18)
Krwawienia leczone		
ABR (95% CI)	19,8 (15,31; 25,69)	0,4 (0,15; 0,88)
ABR współczynnik (95% CI)	0,02 (0,008; 0,043)	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)#	0 (0; 0)#

Źródło: dokument EMA/125963/2019; ChPL Hemlibra#; NIS (ang. non-interventional study); * Wcześniejsze leczenie profilaktyczne u 15 z 18 pacjentów; wcześniejsze leczenie epizodyczne („na żądanie”) u 3 pacjentów; **ABR** - wskaźnik krwawień w skali roku; **CI** - przedział ufności; **IQR** - rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem; **Współczynnik częstości i przedział ufności (CI)** obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego częstość krwawień pomiędzy określonymi grupami.

Wyniki związane ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży

Wyniki związane ze stanem zdrowia w badaniu HAVEN 2 przedstawiono na podstawie ChPL Hemlibra. W badaniu HAVEN 2 wyniki związane ze stanem zdrowia HRQoL (ang. health-related quality of life) u pacjentów w wieku od ≥ 8 do < 12 lat oceniano w 25 tygodniu na podstawie kwestionariusza Haemo-QoL-SF przeznaczonego dla dzieci. Kwestionariusz Haemo-QoL-SF jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL. HRQoL u pacjentów w wieku < 12 lat oceniano także w tygodniu 25. na podstawie dostosowanego kwestionariusza InhibQoL z aspektami dotyczącymi obciążenia opiekunów. Dostosowany kwestionariusz InhibQoL jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL. Wyniki podano poniżej.

Tabela 30. Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 25. w ocenie wyniku zdrowia fizycznego pacjentów (w wieku < 12 lat) po leczeniu profilaktycznym produktem Hemlibra, na podstawie zgłoszeń pacjentów i opiekunów (badanie HAVEN 2)

Kwestionariusz Haemo-QoL-SF	
Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (zakres od 0 do 100) ^a	
Średni wynik wyjściowy (95% CI) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Średnia zmiana od wyniku wyjściowego (95% CI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
Dostosowany kwestionariusz InhibQoL z aspektami obciążenia opiekunów	
Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (zakres od 0 do 100) ^a	
Średni wynik wyjściowy (95% CI) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Średnia zmiana od wyniku wyjściowego (95% CI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)

Źródło: ChPL Hemlibra; ^a Mniejsze wyniki (wyniki ujemne dotyczące zmiany) odpowiadają lepszemu funkcjonowaniu. Analizy opierają się na danych pacjentów zebranych zarówno na początku badania, jak i w 25. tygodniu oceny.

W badaniu HAVEN 2 odnotowano dwanaście SAEs (ang. serious adverse event) u 10 pacjentów (15,9%), który żaden nie został oceniony jako związany z leczeniem emicizumabem. Dawka emicizumabu nie została zmodyfikowana ani nie zostało przerwane leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Dodatkowo w dokumencie EMA 2019 przedstawiono zdarzenia niepożądane według grup wiekowych. Nie odnotowano znaczących różnic w profilu AE emicizumabu między różnymi grupami wiekowymi (niemowlęta, dzieci, młodzież i dorośli). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane według grup wiekowych

Punkt końcowy**	< 2 lata N=5	2 - < 12 lat N=55	12 - < 18 lat
Liczba pacjentów z co najmniej jednym AE	4 (80%)	48 (87,3%)	42 (89,4%)
Liczba działań niepożądanych AEs	10	309	207
Poważne zdarzenia niepożądane	0	9 (16,4%)	5 (10,6%)
Zdarzenie niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	0	6 (10,9%)	4 (8,5%)

Reakcje w miejscu wkłucia	1 (20,0%)	10 (18,2%)	11 (23,4%)
Mikroangiopatia zakrzepowa	0	0	1 (2,1%)

*dane EMA 2019 (zbiorcze danych z czterech badań klinicznych (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i badanie pediatryczne BH29992 – HAVEN 2).

Badanie Barg 2018

W badaniu wzięło udział 11 dzieci z hemofilią A powikłana inhibitorem, których mediana wieku wynosiła 26 miesięcy, a mediana okresu obserwacji 36 tygodni. Żaden z pacjentów nie doświadczył hemartrozy (ang. hemarthrosis), ani żadnych innych spontanicznych krwawień. U 7 pacjentów profilaktyka emicizumabu była wystarczająca do zatrzymania hemostazy bez dodatkowego leczenia uzupełniającego. U 4 pacjentów zastosowano leczenie rekombinowanym aktywowanym czynnikiem FVII. Podawanie emicizumabu w ramach profilaktyki spowodowało wyraźne zmniejszenie zużycia środków omijających. Czterech pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni FEIBA (mediana profilaktycznej dawki miesięcznej 20 000 IU), całkowicie zaprzestali jego stosowania. Dziesięć badanych dzieci otrzymywało rFVIIa w średniej miesięcznej dawce 45 mg (zakres: 6-115 mg) przed rozpoczęciem stosowania emicizumabu. Następnie miesięczne dawki rFVIIa wynosiły od 0 do 2 mg (mediana 0, IQR: 0-1 mg na pacjenta).

Reakcje podskórne w miejscu wstrzyknięcia (miejscowy rumień i tkliwość) wystąpiły u 3 dzieci, ale żadne nie wymagało leczenia. Nie stwierdzono zakrzepicy i mikroangiopatii zakrzepowej TMA (ang. thrombotic microangiopathy).

Badanie Batsuli 2019

Do kohorty włączono 7 pacjentów pediatrycznych, mediana wieku wynosiła 2 lata (21 miesięcy - 12 lat). Sześciu pacjentów stosowało trzy różne rekombinowane produkty fVIII w dawce 100 jm / kg trzy razy w tygodniu, a jeden pacjent stosował produkt fVIII pochodzący z osocza w początkowej dawce 50 jm / kg trzy razy w tygodniu. Trzech pacjentów uzyskało ujemne miano inhibitora <0,6 CBU / ml (ang. Chromogenic Bethesda Units), a dwóch pacjentów osiągnęło ≥66% normalny odzysk fVIII (ang. normal fVIII recovery).

U czterech pacjentów wystąpiło 9 zdarzeń krwawienia, ale nie wystąpiły zdarzenia zakrzepowe. U 4 (43%) pacjentów nie wystąpiły krwawienia. Wszyscy pacjenci stosowali leczenie ITI i emicizumabem.

Zdaniem autorów publikacji stosowanie ITI podczas profilaktyki emicizumabu jest właściwym podejściem u pacjentów z hemofilią A u dzieci z inhibitorami. Jednoczesne stosowanie ITI u pacjentów otrzymujących profilaktykę emicizumabu opisany jest jako „protokół Atlanta”.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Hemlibra

Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u ≥ 10% pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i ból głowy (14%).

Zestawienie działań niepożądanych oparto 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). Do działań niepożądanych występujących bardzo często (≥ 1/10) należą: ból głowy, ból stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Do działań niepożądanych występujących często (≥ 1/100 do < 1/10) należą: biegunka, ból mięśni, gorączka.

Źródło: ChPL Hemlibra (strona internetowa https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf - dostęp 25.09.2019 r.)

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności (wybrane):

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń TMA 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 TMA, takich jak zakrzepowa płamica małopłytkowa. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu TMA.

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

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci 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. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjenci 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 Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchyleń w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

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.

Źródło: ChPL Hemlibra (strona internetowa https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf - dostęp 25.09.2019 r.)

4.3. Komentarz Agencji

W przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 badanie z randomizacją HAVEN 1 (publikacja Oldenburg 2017 i publikacja Oldenburg 2019) III fazy 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. Dodatkowo do analizy klinicznej włączono abstrakty konferencyjne Mancuso 2017 - w którym przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania HAVEN 1 (z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku) oraz Oldenburg 2018, a także raport oceniający dla leku Hemlibra wydany przez EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) w 2018 roku, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki do badania HAVEN 1. W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny brak jest randomizowanych badań bezpośrednio porównujących emicizumab z czynnikami omijającymi.

W badaniu HAVEN 1 (w publikacji Oldenburg 2017) odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka krwawień o 87% (RR=0,13, p<0,001) po zastosowaniu profilaktyki EMI w porównaniu do braku profilaktyki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść EMI stosowanego w ramach profilaktyki we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień.

W publikacji Oldenburg 2017 wśród 24 pacjentów stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym (grupa C), odnotowano istotnie statystycznie niższe o 79% ryzyko wystąpienia krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w porównaniu z grupą stosującą wcześniejszą profilaktykę z zastosowaniem czynników omijających

W ramach kwestionariusza Haem-A-QoL odnotowano istotnie statystycznie różnicę w skorygowanych wartościach średnich na korzyść grupy otrzymującej EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) w 25. tygodniu leczenia, w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego.

Dla wyniku oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L między grupą stosującą EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) odnotowano istotnie statystyczną różnicę między grupami w skorygowanych wartościach średnich w 25. tygodniu leczenia na korzyść grupy otrzymującej EMI, zarówno w przypadku wyniku zaprezentowanego na wizualnej skali analogowej, jak i w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może przyjęcie strategii wyszukiwania ograniczone jedynie populacji pacjentów dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. Z tego też względu analitycy Agencji rozszerzyli wyszukiwanie do populacji pediatrycznej. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji odnaleziono badania dla pacjentów pediatrycznych Barg 2019, Batsuli 2019. W wyniku wyszukiwania w dodatkowych bazach EMA odnaleziono dokument EMA/125963/2019. Dla pacjentów dorosłych i młodzieży dodatkowo odnaleziono aktualizację badania HAVEN (Levy 2019). Badanie HAVEN 2 (BH29992, NCT02795767) to badanie jednoramienne, III fazy, otwarte, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo EMI u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż., z hemofilią A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczonych lekami omijającymi, w badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu, badanie w trakcie. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 2 dodatkowe publikacje dla pacjentów pediatrycznych Batsuli 2019 oraz Barg 2018. Celem tego badania był przegląd retrospektywny serii przypadków pacjentów pediatrycznych z hemofilią A z inhibitorami, otrzymujących ITI w celu wyeliminowania inhibitora oraz w celu profilaktyki emicizumabem. Badanie Barg 2018 to badanie kohortowe, prospektywne dotyczące leczenia dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem.

W związku z brakiem pełnotekstowej publikacji dla badania HAVEN 2, wykorzystano wyniki zamieszczone w dokumencie EMA/125963/2019. W analizie danych wewnątrzsobniczych cotygodniowa profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała klinicznie istotną (98%) redukcję występowania leczonych krwawień u 18 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali co najmniej przez 12 tygodni profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów odnotowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

5.1.1. Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego

Cel

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”.

Jednym z celów szczegółowych Narodowego Programu (moduł IV) jest 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.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię – emicizumab (EMI) porównano z czynnikami omijającymi BPA (ang. *bypassing agents*).

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Minister Zdrowia)

Horyzont czasowy

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Model ekonomiczny 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 ramach przeglądu skuteczności klinicznej.

W modelu uwzględniono dane kosztowe zgodne z wyznaczonymi dawkami leków stosowanych w ramach profilaktyki krwawień i w leczeniu epizodów krwawień oraz cen stosowanych preparatów. W profilaktyce epizodów krwawień dawkę aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny aPCC określono na podstawie zakresu zaleceń dawkowania z ChPL FEIBA NF. Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa w profilaktyce oparto na polskich wytycznych PTHiT 2017.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wskazaniem wnioskowanym do stosowania EMI jest rutynowa profilaktyka epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII, a w tej grupie chorych obecnie w Programie finansowane są:

- leczenie epizodyczne („na żądanie”);
- długoterminowa profilaktyka krwawień;
- program wywołania immunotolerancji (ang. *immune tolerance induction*, ITI).

Program wywołania immunotolerancji ITI jest jedyną metodą prowadzącą do eradykacji inhibitora, w związku z tym 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.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
[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]

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

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

Powyższe kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. W celu określenia kosztów stosowania uwzględnianych technologii medycznych w analizowanym wskazaniu wyznaczono dawki leków stosowanych w ramach profilaktyki krwawień i w leczeniu epizodów krwawień oraz cen stosowanych preparatów.

Dawkowanie leków

[Redacted text block]

[Redacted text block] Dawkowanie uwzględnione w profilaktyce krwawień w niniejszej analizie, przedstawiono w poniższej tabeli.

W leczeniu epizodów krwawień przyjęto dwa warianty dawkowania. [redacted]
[redacted]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie w leczeniu epizodów krwawień przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Dawkowanie

Dawkowanie	Wartość
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: Model ekonomiczny

W analizie uwzględniono dawkowanie leków w ramach leczenia profilaktycznego oraz w ramach leczenia epizodów krwawień, w przeliczeniu na epizod krwawienia.

Tabela 34. Dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie w ramach leczenia profilaktycznego		
Dawkowanie emicizumabu	[redacted]	ChPL Hemlibra
Dawkowanie aPCC	[redacted]	ChPL FEIBA NF, Windyga 2017, badanie HAVEN 1
Dawkowanie rFVIIa	[redacted]	ChPL NovoSeven***, Windyga 2017, badanie HAVEN 1
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej w ramach leczenia epizodów krwawień, w przeliczeniu na epizod krwawienia		
Dawkowanie aPCC	[redacted]	ChPL FEIBA NF, Windyga 2017, badanie HAVEN 1
Dawkowanie rFVIIa	[redacted]	ChPL NovoSeven, Windyga 2017, badanie HAVEN 1
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego; *przez pierwsze 4 tygodnie; ** ChPL FEIBA NF - w profilaktyce epizodów krwawień, u chorych z wysokim mianem inhibitora, u których indukcja stanu tolerancji immunologicznej (ITI) nie powiodła się lub nie jest rozważana, zalecana dawka aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC) to

70-100 j./kg mc. co drugi dzień; *** ChPL NovoSeven - nie precyzuje dawkowania w profilaktyce (lek nie ma zarejestrowanego wskazania w profilaktyce a jedynie w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych)

Koszty leków

Określenie kosztów koncentratów czynników krzepnięcia w 2018 r. przeprowadzono na podstawie analizy postępowań przetargowych publikowanych na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koszt emicizumabu na jednostkę mg/kg mc. został określony przez Podmiot odpowiedzialny. Ceny leków uwzględnionych w analizie zostały zawarte w poniższej tabeli.

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu - ceny leków uwzględnionych w analizie

Parametr	Cena (PLN)	Źródło
Cena za jednostkę (mg) emicizumabu		Podmiot odpowiedzialny
Cena za jednostkę (j.m.) aPCC	3,79	Przetargi realizowane przez Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia*
Cena za jednostkę (mg) rFVIIa	2 840,00	Przetargi realizowane przez Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia*

Źródło: Analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego;. *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.

Tabela 36. Cena za opakowanie produktu Hemlibra (emicizumab)

Cena za opakowanie produktu Hemlibra (emicizumab)	Cena (PLN)
fiol. 1 ml 30 mg/ml	
fiol. 0,4 ml 150 mg/ml	
fiol. 0,7 ml 150 mg/ml	
fiol. 1 ml 150 mg/ml	

Źródło: Model ekonomiczny

W celu określenia odsetków wykorzystania danego preparatu BPA wykorzystano dane z badania HAVEN 1. W wariancie podstawowym założono, że wszyscy chorzy w obu porównywanych ramionach będą stosować się w pełni do określonej dawki leków.

Tabela 37. Odsetki wykorzystania czynników omijających w leczeniu profilaktycznym oraz w leczeniu epizodów krwawień

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, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Koszt leków stosowanych w analizowanym wskazaniu w leczeniu profilaktycznym krwawień oraz leczeniu epizodów krwawień

[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]

Źródło: Analiza ekonomiczna Podmiotu odpowiedzialnego

Koszt zabiegu ortopedycznego

W ramach dodatkowych kosztów różniących porównywane technologie medyczne, w analizie uwzględniono koszt zabiegu ortopedycznego. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Koszt zabiegu ortopedycznego oraz osłonowej dawki leków uwzględniony w analizie zostały przedstawione w tabeli.

Tabela 39. 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]

Całkowity koszt różniący w analizowanym wskazaniu oraz składowe związane z profilaktyką i leczeniem krwawień w obu porównywanych ramionach.

Tabela 40. Całkowity koszt w analizowanym wskazaniu wraz z uwzględnieniem składowych tego kosztu

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Analiza ekonomiczna Podmiotu odpowiedzialnego

Do oceny zaawansowania uszkodzeń stawowych stosowana jest radiologiczna skala Petterssona, określająca postępowanie zmian w zakresie jednego stawu w skali 0-13 punktów, z maksymalną wartością 78 punktów dla rozpatrywanych głównych stawów: łokciowych, kolanowych oraz skokowo-goleniowych

Użyteczności

Do analizy włączono wartości jakości życia z publikacji Neufeld 2012 wraz z oszacowaną jakością życia dla obu ramion.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe do modelu dotyczące jakości życia.

Tabela 41. Wartości jakości życia włączone do analizy wraz z oszacowanymi wartościami dla obu porównywanych ramion

			Źródło

Źródło: Analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego; w badaniu HAVEN 1 - oszacowanie jakości życia w ramieniu komparatora uwzględnia sumę odsetka dni spędzonych w okresie krwawienia z przyporządkowaną krwawieniu jakością życia oraz odsetka dni bez krwawienia z przyporządkowaną tym dniom jakością życia; kwestionariusz EQ-5D (ang. European Quality of Life-5 Dimensions – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach).

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cena zbytu netto produktu Hemlibra, o której mowa w § 5 ust 2 pkt 4, to cena przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu aktualnego na dzień złożenia wniosku (139 953 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Natomiast cena zbytu netto produktu Hemlibra, o której mowa w § 5 ust 4, to cena przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej. Zgodnie z oszacowaniami Podmiotu odpowiedzialnego, cena progowa za jednostkę (mg) emicizumabu wynosi [REDACTED].

Powtórzenie obliczeń w modelu ekonomicznym przy aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (tj.: 147 024 PLN/QALY), zmienia nieznacznie cenę progową. Cena progowa za jednostkę (mg) emicizumabu przy nowym progu opłacalności wynosi: [REDACTED].

W związku z tym, że w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności **art. 13 ustawy o refundacji**.

Cena zbytu netto wnioskowanej technologii (za 1 mg) przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. W ramach analizy wrażliwości testowano parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na wyniki i są w największym stopniu obciążone niepewnością. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

[Redacted text block]

Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, zaobserwowano w przypadku scenariuszy przedstawionych w tabeli poniżej. Wybrane wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości

[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]

*Obliczenia własne Agencji

Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w porównaniu do analizy podstawowej, ICUR wynoszący [Redacted]) zaobserwowano:

[Redacted text block]

Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy oraz wyniki analizy wrażliwości znajdują się w analizie ekonomicznej Podmiotu odpowiedzialnego w rozdz. 9.2.6.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza ekonomiczna w wariancie podstawowym została przeprowadzona w dożywotnym, [redacted] czasowym. Uzasadnienie Podmiotu odpowiedzialnego: „Zgodnie z Wytocznymi 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 dożywotnego horyzontu czasowego. [redacted]”
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 5.2.3. Opis i struktura modelu podmiotu odpowiedzialnego. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Zdaniem Agencji zasadne byłoby również przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej leku Hemlibra (emicizumab; EMI) stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (FVIII) w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR).

W model uwzględniono dane dotyczące jakości życia (wagi użyteczności) zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Model jest dobrze dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego.

Horyzont

W analizie podstawowej oszacowania przeprowadzono [redacted]. W rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego” -> tabela: „Ocena metodyki analizy ekonomicznej” przedstawiono uwagi do przyjętego w analizie horyzontu czasowego.

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny”.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016: „W ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości (...) Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją...”

Dawkowanie

[redacted]

Podmiot odpowiedzialny w analizie podstawowej określił dawkowanie na podstawie ChPL i wytycznych, dawki te istotnie odbiegają od dawek uzyskanych z NCK, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

W ramach obliczeń własnych Agencji, także wykorzystano dane uzyskane z NCK za 2018 rok, natomiast w odróżnieniu od podmiotu odpowiedzialnego wykorzystano łączne (bez podziału na profilaktykę i leczenie) średnie roczne zużycie na pacjenta wynoszące 426 375 j.m. i 353 mg odpowiednio dla aPCC i rFVIIa.

Tabela 45. Zestawienie - średnie roczne zużycie na pacjenta koncentratów aPCC i rVIIa w hemofilii A

BPA		Dane podmiotu odpowiedzialnego		Dane uzyskane przez Agencję
		[redacted]	Średnie zużycie roczne na podstawie danych rzeczywistych – rejestr NCK w 2018 r.	Średnie zużycie roczne na pacjenta w 2018 r. uzyskane z NCK
aPCC (j.m.)	łącznie	[redacted]	440 167**	426 375^
	profilaktyka	[redacted]	531 520	473 622
	leczenie krwawień	[redacted]	116 273	146 056
rVIIa (mg)	łącznie	[redacted]	212**	353^
	profilaktyka	[redacted]	252	127
	leczenie krwawień	[redacted]	202	224

^bez podziału na wskazania; *na podstawie CHPL i zaleceń klinicznych; ** łącznie (profilaktyka, krwawienia, zabiegi operacyjne)

Dane rzeczywiste z rejestrów NCK w 2018 r. odnośnie średniego rocznego zużycia łącznie na pacjenta, przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, wydają się zbliżone do danych uzyskanych z NCK przez Agencję. Zarówno w danych NCK przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny jak i danych NCK uzyskanych przez Agencję można zaobserwować, rozbieżności odnośnie średniego zużycia przedstawionego łącznie (bez podziału na wskazania) oraz w podziale na profilaktykę i leczenie krwawień.

Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci zużyli [redacted] niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktu leczniczego i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Skuteczność kliniczną testowano w ramach analizy wrażliwości (w tym wartości skrajnych).

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji, zatem w analizie podstawowej przyjęto [redacted]. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalny czas trwania horyzontu czasowego wynoszący [redacted]

Do oceny jakości życia włączono badanie Neufeld 2012, które zostało przeprowadzone w celu określenia wpływu epizodów krwawienia na jakość życia pacjentów chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem oraz ich rodzin. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant jakości życia z uwzględnieniem dni krwawienia i bez krwawienia dla grupy chorych powyżej 18 lat.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez Podmiot odpowiedzialny informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki analizy przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa w 2018 roku na podstawie danych uzyskanych przez Agencję z NCK (dawkowanie opisano w rozdziale „5.3.1.Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego”), podano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki obliczeń własnych przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa w 2018 roku na podstawie danych uzyskanych przez Agencję z NCK.

Kategoria kosztowa	EMI	BPA	Wynik inkrementalny
Koszty różniące (PLN)			
Koszt profilaktyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia krwawień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik analizy ekonomicznej			
ICUR PLN/QALY	[redacted]		

Zgodnie z danymi uzyskanymi z NCK średnie zużycie na pacjenta aPCC w 2018 roku łącznie bez podziału na wskazania wynosi 426 375 j.m., natomiast średnie zużycie na pacjenta rFVIIa w 2018 roku łącznie bez podziału na wskazania wynosi łącznie 353 mg

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie emicizumabu w miejsce czynników omijających jest droższe i skuteczniejsze. Współczynnik ICUR wynosi [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

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”. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR). W analizie podstawowej oszacowania przeprowadzono [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci [redacted] niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.

W ramach obliczeń własnych Agencji, przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa w 2018 roku na podstawie danych uzyskanych przez Agencję z NCK, stosowanie emicizumabu w miejsce czynników omijających jest droższe i skuteczniejsze. [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym podmiotu odpowiedzialnego.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego

6.1.1. Opis modelu podmiotu odpowiedzialnego

Cel

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.

Perspektywa analizy:

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia, MZ)

Horyzont czasowy:

W analizie przyjęto

Kluczowe założenia:

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania produktu leczniczego Hemlibra. W scenariuszu tym założono finansowanie w ramach Programu w analizowanej populacji chorych: koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) oraz rekombinowanego aktywowanego ludzkiego czynnika VII (rFVIIa).
- scenariusz nowy - przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest finansowana u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem.

Powyższe scenariusze analizowano w trzech wariantach, zależnych od wielkości oszacowanej populacji docelowej: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Warianty analizy:

Podmiot odpowiedzialny oprócz analizy podstawowej przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, zależnych od liczebności populacji docelowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów niepewnych na wyniki AWB. Szczegółowo patrz rozdz. 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla niniejszej analizy stanowią pacjenci z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków stosowanych w profilaktyce oraz leczeniu epizodów krwawień;
- koszty zabiegu ortopedycznego.

Koszty zaczerpnięto z modelu ekonomicznego.

Koszty leków

Koszt koncentratu aktywowanych czynników protrombiny aPCC oraz koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia rFVIIa oszacowano na podstawie informacji z postępowań przetargowych publikowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia.

Koszt emicizumabu określił Podmiot odpowiedzialny.

Tabela 47. Ceny analizowanych leków [PLN]

EMI – emicizumab; aPCC - koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rFVIIa – rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII

W ramach analizy dokonano rozróżnienia kosztów porównywanych interwencji, ze względu na stosowania w profilaktyce i w leczeniu krwawień.

Dawkowanie leków w profilaktyce krwawień przyjęto według: zalecanego dawkowania dla emicizumabu z ChPL Hemlibra, średniej z zakresu zalecanego dawkowania dla aPCC zgodnie z ChPL FEIBA NF, a w przypadku rFVIIa na podstawie średniej z rekomendowanych przez PTHiT dawek.

W celu ustalenia dawkowania analizowanych leków stosowanych w leczeniu krwawień wyznaczono średni ważony czas trwania krwawienia na podstawie badania HAVEN 1. Następnie parametr ten pomnożono przez dawki leków określone w ChPL FEIBA NF, ChPL NovoSeven oraz ChPL Hemlibra.

Ponadto, na podstawie HAVEN 1 wyznaczono odsetek wykorzystania leków omijających inhibitor w porównywanych ramionach, oddzielnie dla profilaktyki i leczenia krwawień.

Tabela 48. Odsetek wykorzystania BPA w porównywanych ramionach

BPA – lek omijający inhibitor (ang. by-passing agent); EMI – emicizumab; aPCC - koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rFVIIa – rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII

Koszty zabiegu ortopedycznego

Zestawienie całkowitych kosztów profilaktyki i leczenia epizodów krwawień zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 49. Koszt leków w profilaktyce i w leczeniu krwawień/cykl [PLN]

BPA – lek omijający inhibitor (ang. by-passing agent); EMI – emicizumab

Struktura zmian w rynku

Szacowane rozpowszechnienie emicizumabu w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Udziały porównywanych technologii w scenariuszu nowym

EMI – emicizumab; aPCC - koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rFVIIa – rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego

POPULACJA CHORYCH NA HEMOFILIĘ A Z INHIBITOREM CZYNNIKA VIII

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Pacjenci stosujący obecnie lek Hemlibra	0			

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania podmiotu odpowiedzialnego – wariant podstawowy [mln PLN]



Tabela 53. Analiza wariantów skrajnych [mln PLN]

[Redacted]					
+					
-					
[Redacted]					
+					
-					
[Redacted]					
+					
-					



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie jest pewne, czy populację docelową stanowią chorzy >12 r.ż. z hemofilią A powikłaną inhibitory czynnika VIII (tak jak w części klinicznej i ekonomicznej), czy także chorzy <12 r.ż. W raporcie HTA w części dotyczącej wpływu na budżet używano określenia „W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłanych inhibitorem.” Zgodnie z danymi NCK w ramach Narodowego Programu leczonych jest 123 pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Podmiot odpowiedzialny wskazał [redacted] czasowy, jednakże w analizie BIA nie podano uzasadnienia. [redacted]
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie jest jasne w jaki sposób oszacowano przyszłe udziały leku Hemlibra.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Porównanie danych NCK otrzymanych przez Agencję oraz danych podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	-	Nie dotyczy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	-	Nie dotyczy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	-	Nie dotyczy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 3.5. Nie przeprowadzono wielokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu podmiotu odpowiedzialnego

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego podmiotu odpowiedzialnego, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Agencja dokonała oceny spójności danych pochodzących z analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego i danych NCK otrzymanych przez Agencję. Populacja docelowa dla technologii wnioskowanej została zdefiniowana przez Podmiot odpowiedzialny na podstawie rejestru chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne prowadzonej przez Narodowe Centrum Krwi. Porównanie danych NCK i wyników oszacowań podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zestawienie danych NCK i danych z modelu podmiotu odpowiedzialnego pacjentów z hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII

Rok	Dane z Narodowego Centrum Krwi		Dane podmiotu odpowiedzialnego
	Liczba pacjentów z hemofilią A i z inhibitorami czynnika VIII		
	aPCC	r FVIIa	
2013	-	-	
2014	-	-	
2015	-	-	
2016	77	51	
2017	73	70	
2018	72	66	
2019	69 [^]	34 [^]	

Źródło: Dane z Narodowego Centrum Krwi (data 28.08.2019 r.) * wskazanie bez podziału; [^] I półrocze

Zgodnie z danymi NCK, aktualnie jest już zakwalifikowanych 30 pacjentów do leczenia produktem Hemlibra w 2019 roku.

W ramach narodowego programu leczonych jest 123 pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. Uwzględnienie populacji 123 pacjentów skutkowałoby dwukrotnym PLN w pierwszym roku.

Wszystkich pacjentów z hemofilią A (z inhibitorem i bez inhibitora) w 2017 roku leczonych w ramach narodowego programu było 1540.

(różnice w dawkowaniu zostały opisano w rozdziale „5.3.1.Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego”).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości

[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]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym zużycie przedstawione przez NCK wykorzystano w obliczeniach własnych.

Tabela 57. Koszty leków w profilaktyce i leczeniu krwawień w horyzoncie rocznym.

Ramię komparatora	Podmiot odpowiedzialny		Obliczenia własne
			Razem BPA
Koszt w profilaktyce i leczeniu krwawień [PLN]			

*** założenie przyjęte na podstawie uzyskanych przez Agencję danych NCK z 2018 r. - średnie zużycie roczne na pacjenta leków aPCC 426 375 j.m (łącznie bez podziału na wskazania) – w profilaktyce 473 622 j.m., w leczeniu krwawień 146 056 j.m.), oraz - średnie zużycie roczne na pacjenta leków rVIIa 353 mg (łącznie bez podziału na wskazania) – w profilaktyce 127 j.m., w leczeniu krwawień 224 j.m.).

6.4. Komentarz Agencji

Analiza podstawowa

Analiza wrażliwości

Obliczenia własne

Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci użyli [redacted] niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.

[Redacted]

Należy pamiętać, że w związku z górnym określonym budżetem na finansowanie produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w ramach Narodowego Programu, wprowadzenie nowych substancji (w tym emicizumabu) będzie odbywała się w ramach środków przeznaczonych na Program, czyli poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez podmiot odpowiedzialny

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu

Załączone do zlecenia MZ wnioski o finansowanie Hemlibra w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” obejmują pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, łącznie z pacjentami pediatrycznymi (tj. poniżej 12 roku życia), jak i pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII. **Subpopulacja chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII <12 r.ż. oraz chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII nie została uwzględniona w raporcie HTA dołączonym do zlecenia MZ.** Jak wspomniano w rozdz. 2.1. Korespondencja w sprawie, w toku prac nad niniejszym raportem, MZ jako priorytet dla przedmiotowego zlecenia wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu, kryteria kwalifikacji do modułu 4 (w ramach którego ma być finansowany emicizumab), obejmują spełnienie łącznie poniższych kryteriów:

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.

Warto zwrócić uwagę, że w/w kryteria kwalifikacji nie precyzują m.in. rodzaju hemofilii, wieku pacjentów, obecności inhibitora czynnika VIII, statusu miana inhibitora czynnika VIII, stanu klinicznego chorych, dawkowania leku, czy monitorowania terapii. Zapisy te wydają się być bardzo ogólnie sformułowane w porównaniu do zapisów programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Hemlibra/emicizumabu we analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.08.2019 przy zastosowaniu słowa kluczowego Hemlibra/emicizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Hemlibra/emicizumabu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2019 (Haematology Subcommittee of PTAC)	<p>Rekomendacja pozytywna: Podkomitet rekomenduje finansowanie emicizumabu z wysokim priorytetem w profilaktyce krwawień lub w zmniejszeniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnik VIII) z inhibitorami czynnik VIII, z powodu wysokiej niezaspokojonej potrzeby, wysokich kosztów obecnych terapii oraz przydatność leczenia podskórnego.</p> <p>Warunki refundacji: Wniosek o leczenie tylko od lekarza hematologa. Pozwolenie na leczenie ważne przez 6 miesięcy. Wnioski powinny spełniać następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent ma ciężką wrodzoną hemofilią A, historię krwawień i stosowania środków omijających w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, przy czym: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. ≥ 6 udokumentowanych i leczonych spontanicznych krwawień w ciągu ostatnich 6 miesięcy, jeśli stosowano leki omijające na żądanie, lub 1.2. ≥ 2 udokumentowane i leczone spontaniczne krwawienia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, jeśli stosowano leki omijające w ramach profilaktyki. 2. Pacjent ma wysokie miano inhibitora (≥ 5 j.B./ml), które utrzymuje się od co najmniej 6 miesięcy. 3. Nie planuje się ciężkiej operacji w ciągu najbliższych 12 miesięcy. 4. U pacjenta nie powiodła się indukcja tolerancji immunologicznej (ITI) lub nie jest on kandydatem do ITI. 5. Maksymalna dawka leku to 3mg/kg co tydzień przez 4 tygodnie, następnie 1,5 mg/kg tygodniowo. <p>Pozwolenie na kolejne leczenie ważne przez 6 miesięcy przy spełnieniu łącznie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie więcej niż dwa spontaniczne i istotne klinicznie krwawienia leczone po zakończeniu okresu dawki nasycającej, tj. po pierwszych czterech tygodniach leczenia do końca 24-tygodniowego okresu leczenia, i 2. Leczenie pozostaje odpowiednie dla chorego, a pacjent odnosi korzyści z leczenia.
HAS 2018	<p>Rekomendacja pozytywna: Wysokie korzyści kliniczne w zapobieganiu epizodom krwawień we wrodzonej hemofilii A z wysokim mianem inhibitora czynnika VIII i znacząca kliniczna wartość dodana w porównaniu z FEIBA i NOVOSEVEN.</p> <p>Niewystarczająca korzyść kliniczna uzasadniająca finansowanie profilaktyki krwawień we wrodzonej hemofilii A bez wysokiego miana inhibitora czynnika VIII.</p>
G-BA 2018	<p>Pacjenci z hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII ze wskazaniem do terapii czynnikami omijającymi. Wykazano dodatkową korzyść kliniczną (na podstawie wyników badania HAVEN-1).</p> <p>Pacjenci z hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII ze wskazaniem do terapii innej niż czynnikami omijającymi. Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej, ze względu na brak odpowiednich danych.</p>

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.07.2019 r., znak OIPPZ.407.54.2019.KP, data wpływu do AOTMiT 05.07.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) w przedmiocie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Analiza załączonych do zlecenia wniosków o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu, wskazała że wnioski dotyczącą Załączone do zlecenia wnioski o finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu 4 Narodowego Programu przyjęte przez Radę Programu, obejmują pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, łącznie z pacjentami pediatrycznymi (tj. poniżej 12 roku życia), jak i pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII.

Działając zgodnie z doprecyzowaniem ww. zlecenia z dnia 03.10.2019 r. znak OIPPZ.407.54.2019.KP, niniejsze opracowanie zawężone jest do zastosowania produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w leczeniu chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII w ramach modułu 4 Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.

Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko).

Wyróżnia się 3 postaci każdej z hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Ciężkość występujących krwawień jest zasadniczo uzależniona od poziomu danego czynnika krzepnięcia, co przedstawiono Klasyfikację hemofilii A zamieszczono w tabeli poniżej.

Inhibitor FVIII pojawia się u ponad 30% pacjentów z ciężką hemofilią A. Szacuje się, że częstość występowania inhibitorów FVIII w hemofilii A oscyluje wokół 5–7% (12–13% w ciężkiej hemofilii A). Większość inhibitorów w ciężkiej hemofilii A pojawia się we wczesnym dzieciństwie (do 5. roku życia i do 150 dni ekspozycji na koncentrat FVIII, najczęściej po pierwszych kilkunastu (mediana 9–12) dni ekspozycji na koncentrat FVIII. Niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi – po wczesnym dzieciństwie – okres zwiększonej zapadalności na inhibitory FVIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 7. dekadę życia.

Skumulowane ryzyko (tzn. ryzyko w ciągu całego życia) wystąpienia inhibitora w ciężkiej hemofilii typu A mieści się w zakresie 20–30%, a w umiarkowanej lub łagodnej 5–10%.

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową. Niestety w Polsce prawie 100% dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii jest inwalidami w zakresie układu ruchu.

Alternatywne technologie medyczne

Podmiot odpowiedzialny jako technologię alternatywną wskazał czynniki omijające stosowane w ramach profilaktyki: koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC oraz rekombinowany czynnik VIIa.

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 badanie z randomizacją HAVEN 1 (publikacja Oldenburg 2017 i publikacja Oldenburg 2019) III fazy przeprowadzone u chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, w którym m.in. porównano skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu stosowanego podskórnie raz w tygodniu w ramach profilaktyki względem braku profilaktyki oraz względem wcześniejszej profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem leków omijających. Dodatkowo do analizy klinicznej

włączono abstrakty konferencyjne Mancuso 2017 - w którym przedstawiono zaktualizowane wyniki z badania HAVEN 1 (z datą odcięcia 21 kwietnia 2017 roku) oraz Oldenburg 2018, a także raport oceniający dla leku Hemlibra wydany przez EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) w 2018 roku, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki do badania HAVEN 1.

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących emicizumab z czynnikami omijającymi.

W badaniu HAVEN 1 (w publikacji Oldenburg 2017) odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka krwawień o 87% (RR=0,13, p<0,001) po zastosowaniu profilaktyki EMI w porównaniu do braku profilaktyki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść EMI stosowanego w ramach profilaktyki we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień.

W publikacji Oldenburg 2017 wśród 24 pacjentów stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym (grupa C), odnotowano istotnie statystycznie niższe o 79% ryzyko wystąpienia krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w porównaniu z grupą stosującą wcześniejszą profilaktykę z zastosowaniem czynników omijających

W ramach kwestionariusza Haem-A-QoL odnotowano istotnie statystycznie różnicę w skorygowanych wartościach średnich na korzyść grupy otrzymującej EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) w 25. tygodniu leczenia, w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego.

Dla wyniku oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L między grupą stosującą EMI w ramach profilaktyki (grupa A) a grupą bez profilaktyki (grupa B) odnotowano istotnie statystyczną różnicę między grupami w skorygowanych wartościach średnich w 25. tygodniu leczenia na korzyść grupy otrzymującej EMI, zarówno w przypadku wyniku zaprezentowanego na wizualnej skali analogowej, jak i w przypadku wyniku przedstawionego jako wskaźnik użyteczności.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może przyjęcie strategii wyszukiwania ograniczone jedynie populacji pacjentów dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. Z tego też względu analitycy Agencji rozszerzyli wyszukiwanie do populacji pediatrycznej. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji odnaleziono badania dla pacjentów pediatrycznych Barg 2019, Batsuli 2019 oraz badania HAVEN 2 opisane w dokumencie EMA/125963/2019. Dla pacjentów dorosłych i młodzieży dodatkowo odnaleziono aktualizację badania HAVEN (Levy 2019).

Badanie HAVEN 2 (BH29992, NCT02795767) to badanie jednoramienne, III fazy, otwarte, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo EMI u pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż., z hemofilią A powikłaną inhibitorem, wcześniej leczonych lekami omijającymi, w badaniu EMI podawano w ramach profilaktyki krwawień raz w tygodniu, badanie w trakcie. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 2 dodatkowe publikacje dla pacjentów pediatrycznych Batsuli 2019 oraz Barg 2018. Celem tego badania był przegląd retrospektywny serii przypadków pacjentów pediatrycznych z hemofilią A z inhibitorami, otrzymujących ITI w celu wyeliminowania inhibitora oraz w celu profilaktyki emicizumabem. Badanie Barg 2018 to badanie kohortowe, prospektywne dotyczące leczenia dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem.

W związku z brakiem pełnotekstowej publikacji dla badania HAVEN 2, wykorzystano wyniki zamieszczone w dokumencie EMA/125963/2019. W analizie danych wewnątrzosobniczych cotygodniowa profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała klinicznie istotną (98%) redukcję występowania leczonych krwawień u 18 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali co najmniej przez 12 tygodni profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów odnotowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu HAVEN 1 Na podstawie publikacji *Oldenburg 2017*, odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 9 (9%) chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Działania niepożądane zaobserwowano u 23 chorych. U 103 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki odnotowano 198 zdarzeń niepożądanych. U 15 (15%) pacjentów najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były reakcje w miejscu wkłucia (28 zdarzeń).

Dodatkowo w dokumencie EMA 2018 przedstawiono profil bezpieczeństwa w grupie stosującej profilaktykę emicizumabem względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A vs B). U chorych stosujących uprzednio czynniki omijające „na żądanie” i otrzymujących EMI w ramach profilaktyki (grupa A), istotnie

statystycznie częściej niż w przypadku grupy nieotrzymującej profilaktyki występowały działania niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i reakcje w miejscu wkłucia.

W badaniu HAVEN 2 dla pacjentów pediatrycznych odnotowano dwanaście SAEs (ang. serious adverse event) u 10 pacjentów (15,9%), który żaden nie został oceniony jako związany z leczeniem emicizumabem. Dawka emicizumabu nie została zmodyfikowana ani nie zostało przerwane leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Dodatkowo w dokumencie EMA 2019 przedstawiono zdarzenia niepożądane według grup wiekowych. Nie odnotowano znaczących różnic w profilu AE emicizumabu między różnymi grupami wiekowymi (niemowlęta, dzieci, młodzież i dorośli).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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”. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR). W analizie podstawowej oszacowania przeprowadzono [REDACTED].

Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci [REDACTED] niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.

W ramach obliczeń własnych Agencji, przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa w 2018 roku na podstawie danych uzyskanych przez Agencję z NCK, stosowanie emicizumabu w miejsce czynników omijających jest droższe i skuteczniejsze. [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci zużyli [redacted] niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.

Należy pamiętać, że w związku z góry określonym budżetem na finansowanie produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w ramach Narodowego Programu, wprowadzenie nowych substancji (w tym emicizumabu) będzie odbywała się w ramach środków przeznaczonych na Program, czyli poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych.

Uwagi do zapisów programu

Wszystkie uwagi przedstawiono szczegółowo w rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne odnoszące się do leku Hemlibra (PHARMAC 2019, HAS 2018, G-BA 2018). W rekomendacji HAS 2018 podkreślono wysokie korzyści kliniczne w zapobieganiu epizodom krwawień we wrodzonej hemofilii A z wysokim mianem inhibitora czynnika VIII i znacząca kliniczna wartość dodana w porównaniu z FEIBA i NOVOSEVEN. Niewystarczająca korzyść kliniczna uzasadniająca finansowanie profilaktyki krwawień we wrodzonej hemofilii A bez wysokiego miana inhibitora czynnika VIII. W rekomendacji PHARMAC 2019 podkomitet rekomenduje finansowanie emicizumabu z wysokim priorytetem w profilaktyce krwawień lub w zmniejszeniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII, z powodu wysokiej niezaspokojonej potrzeby, wysokich kosztów obecnych terapii oraz przydatność leczenia podskórnego. W rekomendacji G-BA 2018 dla pacjentów z hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII ze wskazaniem do terapii czynnikami omijającymi, wykazano dodatkową korzyść kliniczną (na podstawie wyników badania HAVEN-1). U pacjentów z hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII ze wskazaniem do terapii innej niż czynnikami omijającymi, nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej, ze względu na brak odpowiednich danych.

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz istotnych braków zidentyfikowanych w analizach

Analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet

W dołączonym do zlecenia MZ raporcie HTA nie uwzględniono subpopulacji pacjentów dorosłych i dzieci z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII oraz subpopulacji pacjentów pediatrycznych (w tym pacjentów poniżej 12 roku życia) z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Analiza kliniczna, Analiza problemu decyzyjnego

W analizie wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną. W analizie brakuje także informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów w odpowiednich populacjach. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016: „Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji”.

Analiza kliniczna

- W analizie klinicznej dotyczącej metodyki badań w tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do przeglądu, nie opisano kryteriów selekcji pacjentów do badania włączonego do przeglądu systematycznego („kryteria włączenia” albo „kryteria włączenia/wykluczenia”), nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych (drop-out rate) z każdego badania włączonego do przeglądu albo informacji o braku takich osób, albo o braku informacji na ten temat w publikacji, nie podano także informacji o źródle finansowania każdego z badań (tj. o sponsorach, grantach, funduszach z których sfinansowano przeprowadzenie badania) albo o braku informacji na ten temat w publikacji.
- W analizie klinicznej nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z m.in. FDA lub informacji o braku takich komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.
- W analizie klinicznej populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku.
- Ocena jakości informacji pozyskanych z badań nie została przeprowadzona zgodnie odpowiednimi skalami (ocena wiarygodności wewnętrznej).
- Nie oceniono wiarygodności zewnętrznej wyników badań.

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet

Uwzględnienie kosztów zabiegów ortopedycznych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wymaga poszerzenia perspektywy wykonanych analiz o perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia.

Analiza wpływu na budżet

- Założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego” (w szczególności scenariusze szacujące udziały produktu leczniczego Hemlibra) nie zostały opisane i uzasadnione w stopniu umożliwiającym weryfikację przyjętych założeń.
- Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania:
 - ✓ rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;
 - ✓ rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku;
 - ✓ rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny.

- Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowo określonej populacji. Nie jest pewne, czy populację docelową stanowią chorzy >12 r.ż. z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (tak jak w części klinicznej i ekonomicznej), czy także chorzy <12 r.ż. W raporcie HTA w części dotyczącej wpływu na budżet używano określenia „W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłanych inhibitorem.”
- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/pacjenta.

Analiza ekonomiczna

- Niepewność wyników analizy ekonomicznej nie została oszacowana przy użyciu odpowiednich metod statystycznych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.
- Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. liczba krwawień, liczba zabiegów ortopedycznych)”.
w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. liczba krwawień, liczba zabiegów ortopedycznych)”.
- Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.
- Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności. w analizie wrażliwości występuje co najmniej jeden parametr, dla którego zakres zmienności przyjęto arbitralnie.
- W analizie ekonomicznej nie załączono uzasadnienia ceny.
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej i wewnętrznej modelu.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Oldenburg 2019 (HAVEN 1)	Oldenburg J. i wsp. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors. HAVEN 1. Study. Haemophilia. 2019;25:33–44.
Oldenburg 2017 (HAVEN 1)	Oldenburg J. i wsp. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. The new england journal of medicine. Downloaded from nejm.org on July 10, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068
Oldenburg 2018	Oldenburg J. i wsp. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia, vol 25, Published - 2019
Mancuso 2017	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 (2017) 130 (Supplement 1): 1071. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1071.1071
Levy 2019	Levy G. i wsp Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. J Thromb Haemost. 2019;00:1–8.
Batsuli 2019	Batsuli G. i wsp Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab. Haemophilia. 2019;00:1–8.
Barg 2018	Barg A. i wsp Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. Pediatr Blood Cancer. 2019;e27886. wileyonlinelibrary.com/journal/pbc_c 2019Wiley Periodicals, Inc. 1 of 6 https://doi.org/10.1002/pbc.27886
Rekomendacje kliniczne	
EAHAD 2018	Giangrande P.L.F. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. Giangrande et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:66 https://doi.org/10.1186/s13023-018-0800-z
MASAC 2018	Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised April 2018). MASAC Document #253. (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF) on April 19, 2018 and adopted by the NHF Board of Directors on April 23, 2018.
MASAC 2018	Recommendation on the use and management of emicizumab-kxwh (hemlibra®) for hemophilia. a with and without inhibitors. MASAC Document #255. Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF) on November 21, 2018, and adopted by the NHF Board of Directors on December 6, 2018.
NHG 2017	Nordic Hemophilia Council guideline working group. Version 1, valid until 31 December, 2017. Printed: 23 June, 2015
PTHIT 2017	Windyga J. . i wsp. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). Acta haematologica polonica (2 0 1 7). ACHAEM-314; No. of Pages 23
PTHIT 2016	Windyga J. . i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta haematologica polonica 47 (2016) 86-114.
AICE 2014	Rocino A. i wsp. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. Blood Transfus 2014; 12: 575-98 DOI 10.2450/2014.0223-14
PSCCh 2014	Wytyczne leczenia hemofilii. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemoilię Członek World Federation of Hemophilia przygotowane przez World Federation of Hemophilia. Warszawa 2014
WFH 2013	Srivastava A. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia (2013), 19, e1–e47
BCSH 2012	Collins P. i wsp. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170. doi:10.1111/bjh.12091
Rekomendacje finansowe	
PTAC 2019	Haematology Subcommittee of PTAC, Meeting held 30 January 2019
HAS 2018	Transparency committee opinion summary, Haematology new medicinal product July 2018
G-BA 2018	Beschluss. Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. BAnz AT 19.11.2018 B2
Pozostałe publikacje	
ChPL Hemlibra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra (dostęp: 13.11.2019)
EMA 2019	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Hemlibra. International non-proprietary name: emicizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002. 31 January 2019, EMA/125963/2019
EMA 2018	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Hemlibra. International non-proprietary name: emicizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000. 25 January 2018, EMA/88475/2018
Dmoszyńska 2011	Dmoszyńska A red.: Wielka Interna. Hematologia. Medical Tribune Polska 2011: 554-708

Strony internetowe	
Szczeklik 2018	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2 . (dostęp 01.08.2019 r.)

13. Załączniki

Zał. 1. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Skrócony raport oceny technologii medycznej Wersja 1.0. ██████████
 ██████████ MAHTA. Warszawa, 20.05.2019 r.

Zał. 2. Strategie wyszukiwania Agencji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) – wyszukiwanie 21.10.2019 r.

#6	(((emicizumab) OR Hemlibra) OR ACE910) OR ACE 910) OR emicizumab-kxwh	133
#5	emicizumab-kxwh	121
#4	ACE 910	121
#3	ACE910	131
#2	Hemlibra	123
#1	emicizumab	121

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – wyszukiwanie 21.10.2019 r.

#1	emicizumab	44
#2	Hemlibra	0
#3	ACE910	19
#4	ACE 910	31
#5	emicizumab-kxwh	0
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	75

Strategia wyszukiwania w bazie Embase – wyszukiwanie 21.10.2019 r.

#1	emicizumab.ab,kw,ti.	291
#2	Hemlibra.ab,kw,ti.	20
#3	ACE910.ab,kw,ti.	79
#4	ACE 910.ab,kw,ti.	6
#5	emicizumab-kxwh.ab,kw,ti.	4
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	333