

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Afstyla[®] (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci
z ciężką postacią hemofilii typu A

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 lipca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	21
2.2 Źródła danych pierwotnych	22
2.2.1 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	22
2.2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	25
2.2.3 Źródła danych wtórnych.....	27
2.2.4 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	27
2.2.5 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych.....	27
2.3 Ocena bezpieczeństwa	27
2.4 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	28
2.5 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	28
2.6 Analiza statystyczna	28
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	30
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	38
5 Lonoctocog alfa (Afstyla) – badania bez randomizacji.....	40
5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	40
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	45
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	45
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	47
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	48
5.4 Farmakokinetyka (PK)	50
5.5 Skuteczność kliniczna.....	51
5.5.1 Profilaktyka pierwotna	51
5.5.1.1 Epizody krwawień	51
5.5.1.2 Zużycie leku.....	54
5.5.2 Leczenie doraźne (<i>on demand</i>)	56

5.5.2.1	Epizody krwawień	56
5.5.2.2	Zużycie leku.....	56
5.5.3	Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia	57
5.5.4	Podanie okołozabiegowe.....	59
5.6	Bezpieczeństwo	61
5.6.1	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	61
5.6.2	Ryzyko powstawania inhibitorów	62
5.6.3	Tolerancja wlewu	64
6	Lonoctocog alfa (Afstyla) vs octocog alfa (Advate), porównanie farmakokinetyki	65
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	65
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	66
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	66
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	66
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	67
6.4	Farmakokinetyka (PK)	67
6.5	Bezpieczeństwo	69
6.5.1	Zdarzenia niepożądane.....	69
6.5.2	Ryzyko powstawania inhibitorów	70
6.5.3	Tolerancja wlewu	70
7	Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (komparatory)	72
7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	72
7.2	Charakterystyka włączonej populacji	78
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	78
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	86
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	93
7.4	Zużycie leku.....	98
7.5	Ocena parametrów farmakokinetycznych (PK).....	108
7.6	Skuteczność kliniczna	112
7.6.1	Opis krwawień.....	112
7.6.2	Miejsce występowania krwawień.....	118
7.6.3	Odpowiedź hemostatyczna	122
7.6.4	Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy	127

7.6.5	Częstość występowania krwawień	131
7.6.6	Profilaktyka okołozabiegowa	139
7.7	Bezpieczeństwo	142
8	Zestawienie oceny produktu Afstyla z komparatorami	152
8.1	Wyniki przeglądu systematycznego	152
8.2	Charakterystyka badań	154
8.3	Ciężkość choroby	155
8.4	Wiek włączonych chorych.....	155
8.5	Wcześniejsze leczenie	156
8.6	Masa ciała i rasa.....	157
8.7	Schemat leczenia	157
8.8	Zużycie leków – profilaktyka pierwotna.....	157
8.8.1	Roczne zużycie leków na osobę.....	157
8.8.2	Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym	159
8.8.3	Modyfikacja dawkowania	159
8.8.4	Podanie doraźne w trakcie krwawienia	159
8.9	Farmakokinetyka.....	160
8.10	Skuteczność leczenia profilaktycznego	163
8.10.1	Roczna częstość krwawień (ABR)	163
8.10.2	Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	164
8.10.3	Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów).....	164
8.11	Odpowiedź hemostatyczna – powodzenie leczenia	164
8.11.1	Odpowiedź hemostatyczna – liczba wlewów leku konieczna do zatrzymania krwawienia	165
8.12	Bezpieczeństwo	165
8.13	Tabelaryczne zestawienie wyników	167
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	189
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	191
11	Badania w toku.....	193
12	Wyniki	195
13	Dyskusja	205
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	215
15	Wnioski końcowe	220

16	Załączniki	221
16.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	221
16.1.1	Narzędzie „risk of bias”	221
16.1.2	Skala Jadad	222
16.1.3	Skala NICE	222
16.1.4	Skala AMSTAR 2	223
16.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	230
16.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	231
16.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	234
16.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	243
16.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	243
16.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	245
16.8	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	247
16.8.1	Afstyla	247
16.8.2	Kogenate Bayer	257
16.8.3	Advate	266
16.8.4	NovoEight	273
16.8.5	Nuwiq	278
16.8.6	Elocta	283
	Wkład autorów w opracowanie raportu	289
	Spis Tabel	290
	Spis Wykresów	293
	Piśmiennictwo	294

Wykaz skrótów

ABR	Roczna częstość krwawień (z ang. <i>Annualized Bleeding Rate</i>)
ADA	Przeciwciała przeciwko lekowi (z ang. <i>Anti-Drug-Antibodies</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AsBR	Roczna częstość spontanicznych krwawień (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	Brak danych
BT	Czas krwawienia (z ang. <i>Bleeding Time</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CL	Klirens (współczynnik oczyszczania), objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu; wyraża sprawność, z jaką osocze zostaje oczyszczone z danej substancji (ang. <i>Total Plasma Clearance</i>)
C _{max}	Maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CV	Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EDs	Liczba dni ekspozycji na lek (z ang. <i>Exposure Days</i>)
EHL	Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (z ang. <i>Extended Half-Life</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOD	Co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FVIII	VIII czynnik krzepnięcia (z ang. <i>Factor VIII</i>)
GGN	Górna granica normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HA	Hemofilia A, choroba z grupy hemofilii spowodowana genetycznie uwarunkowanym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi
HB	Hemofilia B, choroba z grupy hemofilii spowodowana genetycznie uwarunkowanym niedoborem IX czynnika krzepnięcia krwi
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

IgG	Immunoglobulina G
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (od ang. <i>Interquartile Range</i>)
IR	Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental Recovery</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
IVR	Odzysk przyrostowy <i>in vivo</i> (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i>)
j.B./ml	Jednostka Bethesda w mililitrze
Joint ABR	Roczna częstość krwawień do stawów (z ang. <i>Annualized Bleeding Rate to Joint</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRT	Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MTPs	Pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. <i>Minimally Treated Patients</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
pdFVIII	Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Plasma Derived Factor VIII</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PK	Farmakokinetyka (z ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTPs	Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
PUPs	Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. <i>Previously Untreated Patients</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>

RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFVIII	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Recombinant Factor VIII</i>)
rFVIII-SC	Rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, lonoctocog alfa, produkt Afstyła (z ang. <i>Recombinant Factor VIII Single-Chain</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
$t_{1/2}$	Okres półtrwania (z ang. <i>Terminal elimination half-life of the compound</i>)
t_{max}	Czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej
TT	Czas trombinowy (z ang. <i>Thrombine Time</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VIII:C	Koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. <i>Coagulation Activity</i>)
V_{ss}	Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. <i>Volume of Distribution at Steady State</i>)
vWD	Choroba von Willebranda
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa (Afstyla®, rFVIII-SC), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, w związku z oceną zasadności jego finansowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A (HA), o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego, od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for*

Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny lonoctocogu alfa w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej lonoctocogu alfa włączano poprawnie przeprowadzone eksperymentalne badania kliniczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na hemofilię A (HA) spełniający wszystkie trzy poniższe kryteria dotyczące populacji:
 1. Chorzy nowozdiagnozowani, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – dopuszczano badania w populacji chorych wcześniej leczonych rFVIII lub pdFVIII (ze względu na rzadki charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz ograniczone dane kliniczne dla ocenianej interwencji i komparatorów);
 2. Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$, $\leq 0,01$ IU/ml, ≤ 1 IU/dl),
 - Dopuszczano badania w populacji chorych, w których ciężką postacią choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 2\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 2\%$, $\leq 0,02$ IU/ml, ≤ 2 IU/dl), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka,

- Dopuszczano badania, których włączano chorych z ciężką postacią choroby, ale nie zdefiniowano tej postaci;

3. Wiek:

- Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia;
- Dorośli lub mieszana populacja (dzieci i dorośli) – dotyczy tylko badań dla produktu Afstyła;
- **Interwencja** (I, z ang. *intervention*) – Lonococog alfa, produkt leczniczy Afstyła, dawkowanie zgodne z *ChPL Afstyła 2018*; Leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne (*on demand*), leczenie okołozabiegowe;
- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (rFVIII) przynajmniej II generacji, objęte finansowaniem w ramach programu lekowego – podana nazwa handlowa lub informacja umożliwiająca identyfikację leku:
 - Octocog alfa, produkt Advate, produkt Kogenate Bayer, dawkowanie zgodne z *ChPL Advate 2018, ChPL Kogenate Bayer 2017*;
 - Simococog alfa, produkt Nuwig, dawkowanie zgodne z *ChPL Nuwig 2018*;
 - Turococog alfa, produkt NovoEight, dawkowanie zgodne z *ChPL NovoEight 2018*;
 - Efmoroctocog alfa, produkt Elocta, dawkowanie zgodne z *ChPL Elocta 2018*;

Leki stosowane w ramach profilaktyki; dopuszczano badania, w których oceniano leczenie profilaktyczne oraz leczenie doraźne i okołozabiegowe;

- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcome*):
 - Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwa-

wień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia

- Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania)
- Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – C_{max} , odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – $t_{1/2}$, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – V_{ss} , średni czas obecności leku – MRT)
- Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (*serious*), poważne (*severe*), związane z leczeniem (*treatment-related*), prowadzące do zakończenia leczenia, zgony, tolerancja wlewu, immunogenność.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz badania opisowe, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na pod-

stawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych eksperymentalnych badań klinicznych. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający produkt Afstyla (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al Salama 2017*. W przeglądzie potwierdzono dużą skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu wnioskuje, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku.

Odnalezione opracowanie potwierdza poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w przeglądzie systematycznym oraz w raporcie włączono te same badania kliniczne oceniające lonoctocog alfa w HA: *Stasyshyn 2017*, *Mahlangu 2016* i *Klamroth 2016*.

Lonococog alfa (Afstyla)

Odnaleziono dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa – badanie *Stasyshyn 2017* prowadzone w populacji dzieci <12 roku życia i *Mahlangu 2016* prowadzone w populacji młodzieży ≥12 roku życia i osób dorosłych (do 65 roku życia). W badaniach ocenie poddano odpowiednio 84 i 175 chorych na ciężką hemofilię A (aktywność

FVIII <1% normy) uprzednio leczonych produktami czynnikami krzepnięcia, w tym 35 pacjentów poniżej 6 r.ż., 49 w wieku 6 do <12 lat oraz 175 ≥12 lat. W badaniu *Stasyshyn 2017* przeważająca większość chorych otrzymywała profilaktykę pierwotną (jedynie 3 [3,4%] było leczonych w ramach postępowania doraźnego, wszyscy z grupy dzieci starszych), natomiast w *Mahlangu 2016* postępowanie doraźne stosowano u 27 pacjentów [15,6%], wszyscy z grupy dorosłych. Ponadto w badaniu *Mahlangu 2016* ocenie poddano efektywność okołozabiegowego podania lonoctocog alfa w przypadku chorych wymagających zabiegów chirurgicznych.

Ocena farmakokinetyki

W próbie *Stasyshyn 2017* średnie wartości parametrów farmakokinetycznych były zbliżone w obu podgrupach wiekowych włączonych dzieci (<6 lat i ≥6 do <12 lat). Wynosiły one odpowiednio:

- maksymalna aktywność leku (C_{max}): 80,2 i 83,5 IU/dl;
- odzysk przyrostowy (IR): 1,60 i 1,66 (IU/dl)/(IU/kg);
- powierzchnia pod krzywą zależności aktywności od czasu – od podania leku do ostatniej mierzalnej jego wartości ($AUC_{(0-last)}$): 1010 i 1090 IU/h·dl;
- powierzchni pod krzywą zależności aktywności od czasu – od podania leku z ekstrapolacją do nieskończoności ($AUC_{(0-inf)}$): 1080 i 1170 IU/h·dl;
- okresu półtrwania ($t_{1/2}$): 10,4 i 10,2 h;
- klirens (CL): 5,07 i 4,63 ml/h·kg;
- objętości dystrybucji w stanie stacjonarym (V_{ss}): 71,0 i 67,1 ml/kg;
- czasu obecności w organizmie (MRT): 12,4 i 12,3 h.

Ocena farmakokinetyki przeprowadzona w badaniu *Mahlangu 2016* (populacja mieszana, w którym odsetek dzieci wyniósł 8%) wskazuje, że wartości parametrów uzyskane po 3-6 miesiącach leczenia są podobne do wyjściowych, co oznacza, że profil farmakokinetyczny leku był stabilny. Autorzy badania podali, że wartości parametrów PK nie różniły się w podgrupie dzieci (≥ 12 do 18 lat) i dorosłych (≥ 18 lat), jednak szczegółowe dane liczbowe dla tak wyróżnionych podgrup nie zostały przedstawione w publikacji.

Skuteczność kliniczna

W ocenie produktu Afstyła w **profilaktyce** w populacji dzieci w badaniu *Stasyshyn 2017* w populacji mieszanej, składającej się w większości z pacjentów dorosłych w próbie *Mahlangu 2016*) stwierdzono, że:

- mediana rocznej częstości epizodów krwawień **spontanicznych ABR** (*annualised bleeding rate*) (nie związanych z przyczyną zewnętrzną, najbardziej informatywny wskaźnik, niezależny od aktywności ruchowej) wyniosła u dzieci 0,0 (IQR: 0,00; 2,20), podobnie u dorosłych 0,0 (IQR: 0,0; 2,4);
- mediana **ABR** (obejmująca wszystkie rodzaje krwawień) w populacji dzieci wyniosła 3,69 (IQR: 2,65; 5,13), a w populacji mieszanej – 1,14 (IQR: 0,0; 4,2);
- w badaniu *Stasyshyn 2017* mediana **ABR do stawów** wyniosła 1,62 (IQR: 0,00; 4,87); natomiast w badaniu *Mahlangu 2016* podano, że najczęstszym miejscem występowania spontanicznych krwawień były stawy (94,2% krwawień);
- w badaniu *Stasyshyn 2017* podano wyniki w grupach wiekowych <6 lat oraz ≥ 6 do <12 lat, mediana ABR spontanicznych krwawień była zbliżona, odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 1,46) oraz 0,00 (IQR: 0,00; 3,20), natomiast mediana ABR była większa u dzieci starszych, odpowiednio 2,12 (IQR: 0,00; 4,54) oraz 5,11 (IQR: 2,52; 10,50), podobnie jak mediana ABR w obrębie stawów, odpowiednio: 0,00 (0,00; 1,89) oraz 2,31 (IQR: 0,00; 6,87), co może być związane z różną aktywnością ruchową i skłonnością do urazów w zależności od wieku;
- w badaniu *Stasyshyn 2017* w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę podań leku w tygodniu (3xtydz. i 2xtydz.), mediana spontanicznych ABR wyniosła odpowiednio 0,0 (IQR: 0,00; 3,03) i 0,0 (IQR: 0,00; 2,08); mediana ABR: 2,30 (IQR: 0,0; 11,58) i 4,37 (2,31; 7,24); a mediana ABR do stawów: 0,82 (IQR: 0,00; 5,32) i 1,93 (IQR: 0,00; 4,61). W badaniu *Mahlangu 2016* w przypadku oceny takich grup mediany spontanicznych ABR wyniosły odpowiednio: 0,0 (IQR: 0,0; 3,6) i 0,0 (IQR: 0,0; 1,1), natomiast mediany ABR: 1,93 (IQR: 0,0; 4,9) i 0,0 (IQR: 0,0; 3,3);
- w obu próbach zaobserwowano tendencję do zmniejszenia częstości liczby podań leku na tydzień w porównaniu do okresu przed włączeniem do badania;
- mediana rocznego zużycia leku na pacjenta w przypadku profilaktyki była podobna u dzieci i w populacji mieszanej, odpowiednio 4109 IU/kg i 4283 IU/kg;
- mediana pojedynczej dawki nie różniła się między schematami podań (2xtydz. vs 3xtydz.) oraz między dziećmi oraz populacją mieszaną i mieściła się w zakresie ok. 30-36 IU/kg;
- u 35,4% stwierdzono zmniejszenie częstości podawania leku (wśród chorych z dostępnymi danymi na temat schematu leczenia

profilaktycznego sprzed rozpoczęcia badania *Stasyshyn 2017* i na jego końcu).

W przypadku postępowania wyłącznie doraźnego w badaniu *Mahlangu 2016* w populacji osób dorosłych mediana ABR wyniosła 19,64 (IQR: 6,2; 46,5), w tym mediana spontanicznych ABR – 11,73 (IQR: 2,8; 36,5) – najczęstszym miejscem występowania krwawień były stawy (91,1%).

Odpowiedź hemostatyczną w przypadku konieczności podań doraźnych (w module profilaktyki oraz przy jedynie postępowaniu doraźnym) jako zakończoną powodzeniem (odpowiedź bardzo dobra lub dobra) stwierdzono w przypadku 96,3% krwawień u dzieci w *Stasyshyn 2017* i 93,8% krwawień w populacji mieszanej w *Mahlangu 2016* – w przeważającej większości epizodów krwawień odpowiedź oceniono jako bardzo dobrą, odpowiednio 85,3% i 72,2%.

W przypadku konieczności podań okołozabiegowych w populacji mieszanej w *Mahlangu 2016* odpowiedź hemostatyczna jako zakończona powodzeniem została stwierdzona w 100% zabiegów (16/16), a jako bardzo dobra w 94% zdarzeń (15/16).

Mediana skumulowanej dawki koniecznej do zatrzymania pojedynczego krwawienia u dzieci wyniosła 27,6 IU/kg (zakres: 16-282), a w populacji mieszanej: 34,7 IU/kg.

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa produktu Afstyła zaobserwowano, że:

- TEAEs ogółem wystąpiły u 76% dzieci i 65% populacji mieszanej (większość z nich była łagodna);
- poważne AEs stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach;

- ciężkie AEs wystąpiły u ok 10% dzieci i 4,6% chorych w badaniu *Mahlangu 2016*;
- najczęstszymi AEs były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i ból stawów;
- AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu *Stasyshyn 2017* – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, niezwiązany z leczeniem;
- o badaniach (*Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Immunogenność: w obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonoctocogu alfa. Dodatni wynik testu na obecność nieinhibicyjnych ADAs (przeciwciała przeciwko lekowi, z ang. *anti-drug-antibodies*) na początku obydwu badań wystąpiło u nie więcej niż 10 pacjentów, również nie więcej niż 10 innych pacjentów wytworzyło ADAs w czasie trwania badań. W badaniu *Stasyshyn 2017* podano, że w podgrupie 19 chorych z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do wyniku w całej grupie leczenia profilaktycznego (N=80). Również pacjenci z obecnymi ADAs, którzy wzięli udział w ocenie PF, uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych jak cała populacja badania. U żadnego pacjenta w czasie włączenia do obydwu badań oraz w czasie ich trwania nie odnotowano przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO).

Tolerancja wlewu: Wlewy lonoctocogu alfa były dobrze tolerowane, zarówno w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (badanie *Stasyshyn 2017*), jak i u starszych dzieci (od 12 roku życia) oraz dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*). W ocenie lekarzy i pacjentów 99% wlewów nie towarzyszy-

ło wystąpienie reakcji niepożądanych w obydwu badaniach, żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (*severe*). W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

Lonoctocog alfa (Afstyła) vs octocog alfa (Advate) – farmakokinetyka

W badaniu *Klamroth 2016*, stanowiące pierwszy etap badania *Mahlangu 2016*, porównywał profil farmakokinetyczny pojedynczego podania leku Afstyła i produktu Advate. W analizowanej próbie uwzględniono 27 dorosłych pacjentów z badania *Mahlangu 2016*.

Ocena farmakokinetyki

Wykazano, że produkt Afstyła charakteryzuje się lepszym profilem farmakokinetycznym w odniesieniu do produktu Advate, obserwując istotny statystycznie:

- o 17% dłuższy okres półtrwania ($t_{1/2}$ 14,5 vs 13,3 h, $p=0,0013$);
- o 28% mniejszy klirens (CL 2,64 vs 3,68 ml/h·kg, $p<0,0001$);
- o 19% dłuższy średni czas obecności leku w organizmie (MRT 20,4 vs 17,1 h, $p<0,0001$);
- o 35% większe pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu ($AUC_{(0-inf)}$ 2090 vs 1550 IU·h/dl, $p<0,0001$); podobnie $AUC_{(0-last)}$ 2000 vs 1490 IU·h/dl, $p<0,0001$);
- o 12% mniejszą objętość dystrybucji w stanie stacjonarym (V_{ss} 50,0 vs 57,1 ml/kg, $p=0,0005$).

Podobne wyniki odnotowano wykonując analizę z korekcją o wartości wyjściowe. Nie odnotowano różnic w odzysku przyrostowym lub maksymalnej aktywności leku.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Klamroth 2016* podano, że zarówno wlewy lonoctocogu alfa i octocogu alfa były dobrze tolerowane. Nie wystąpiły żadne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, a wszystkie obserwowane AEs ustąpiły samoistnie. Wszystkie raportowane AEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były typowe dla populacji chorych z ciężką postacią hemofilii A. Jedynym AEs uznanym za związane z leczeniem było łagodne uogólnione uczucie gorąca. Dla żadnego z ocenianych podań nie stwierdzono rozwinięcia się inhibitorów przeciwko czynnikowi VIII ani przeciwciał przeciwko stosowanym lekom. W próbie nie odnotowano reakcji niepożądanych z miejsca wlewu leków. U żadnego chorego w miejscu wlewu nie wystąpił rumień, mierzalny obrzęk, stwardnienie, swędzenie ani uczucie gorąca.

Zestawienie produktu leczniczego Afstyła z komparatorami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność produktu Afstyła z wybranymi komparatorami. Odnaleziono jedynie jedno zestawienie Afstyli z produktem Advate, ale dotyczyło ono tylko analizy farmakokinetycznej i bezpieczeństwa (dane z badania *Klamroth 2016* przedstawiono w rozdziale powyżej). Nie odnaleziono także prób, które umożliwiłyby porównanie pośrednie produktu Afstyła z innymi preparatami FVIII. Z uwagi na dużą heterogeniczność metodyki badań oraz analizowanych populacji, a także różny sposób prezentacji danych i ocenia-

nych parametrów nie była możliwa porównawcza analiza statystyczna włączonych prób dla produktu Afstyla i pozostałych czynników krzepnięcia VIII, poza opisowym zestawieniem wyników w populacji dzieci (populacja docelowa).

Okres obserwacji analizowanych badań był po pierwsze zróżnicowany (podawany w jednostce czasu albo w postaci EDs albo jako pacjentolata), ale często także trudny do dokładnego oszacowania. W przypadku produktu Afstyla mediana wynosiła 5,6 miesiąca w badaniu *Stasyshyn 2017*, podczas gdy dla niektórych prób dla komparatorów wynosił ponad 4 lata. Mediana wieku pacjentów włączonych do głównego badania dla produktu Afstyla wyniosła 7 lat i podobnie było w badaniach *guardian^{TM3}* (NovoEight), *Kids A-LONG*, *ASPIRE* (Elocta), *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect* (Nuwiq), *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008* (Advate), *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* i *ReCARE* (Kogenate Bayer) – średnia wieku włączanych chorych mieściła się w przedziale 13,3 miesiące a 6,1 lat, a mediana wynosiła między 7 miesięcy a 5,0 lat. Nieco starszych pacjentów uwzględniono w badaniach *guardian^{TM1}* (NovoEight), *Tarantino 2004* (Advate), *Barnes 2006* i *PAC* (Kogenate Bayer), odpowiednio średnia 14, mediana 13,9, średnia 12,8 oraz mediana 13,9 lat. Z wiekiem analizowanej populacji łączyła się również masa ciała. Dla badań uwzględniających dzieci młodsze wynosiła średnio 8,3-30,2 kg (w badaniu *Kids A-LONG* podano, że mediana wyniosła 21,3 kg), co było zbliżone do mediany masy ciała chorych w badaniu dla produktu Afstyla (25 kg), a w próbach, w których populację stanowiły dzieci starsze, 52,6 kg i 55,5 kg, odpowiednio w badaniach *guardian^{TM1}* i *Barnes 2006*.

W badaniu oceniającym produkt Afstyla włączano pacjentów z ciężką hemofilią A, którą określono jako aktywność FVIII < 1% normy. Pomimo

różnic w definicjach ciężkości schorzenia zawartych w kryteriach włączenia do prób dla komparatorów, w większości z nich u wszystkich pacjentów aktywność FVIII także wynosiła ≤ 1% normy. Tylko w badaniach *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Barnes 2006*, *Kreuz 2005*, w których dopuszczano pacjentów z hemofilią umiarkowaną, umiarkowanie ciężką, ciężką lub określoną jako aktywność FVIII ≤ 2%, odsetek pacjentów z aktywnością FVIII ≤ 1% normy był niższy i mieścił się w zakresie 80-96% uwzględnionej populacji.

W próbie *Stasyshyn 2017* ocenie skuteczności i bezpieczeństwa poddano pacjentów wcześniej leczonych (PTPs, z ang. *previously treated patients*). Także we wszystkich próbach dotyczących produktów NovoEight i Elocta wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni i podobnie było w badaniach *GENA-03*, *GENA-13*, *Blanchette 2008*, *Tarantino 2004*, *Barnes 2006*, *PAC* i *ReCARE*. Z kolei w próbach *NuProtect* oraz *JOS* włączano pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), a w badaniach *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* populację tę poszerzono o chorych leczonych wcześniej minimalnie (MTPs, z ang. *minimally treated patients*).

Ocenę produktu Afstyla wykonano w badaniu *Stasyshyn 2017* w populacji 84 dzieci. Natomiast populacja chorych w wieku < 18 lat dla poszczególnych komparatorów wynosiła: 87 chorych dla produktu NovoEight, u 86 dla produktu Elocta, 125 dla produktu Nuwiq, 174 dla produktu Advate oraz 390 dla produktu Kogenate Bayer.

Skuteczność kliniczna

- mediana spontanicznych ABR w populacji dzieci w wieku < 12 lat (w przypadku produktu Kogenate Bayer < 15 lat) wyniosła

0,00 krwawień/pacjenta/rok (brak takich danych dla produktu Advate), natomiast w przypadku produktu Nuwiq mediana ta wyniosła 0,34 – odnotowano, że wyniki w obrębie dzieci młodszych i starszych były podobne; podobnie w przypadku rozpatrywania rezultatów jako średnie częstości nie odnotowano większych różnic na korzyść z któregoś analizowanych produktów – krwawienia pojawiały się z częstością 0,67 do 1,9 zdarzeń/pacjenta/rok; dane wskazują, że leki skutecznie zmniejszyły częstość krwawień spontanicznych;

- mediana ABR ogółem (ograniczeniem tego zestawienia jest, że wyniki mogą zależeć od aktywności ruchowej związanej z wiekiem) u dzieci poniżej 12 roku życia była podobna między produktami Afstyla i NovoEight, odpowiednio 3,69 vs 3,02 krwawień/pacjenta/rok, mniejsza była w przypadku produktów Nuwiq i Elocta (odpowiednio 1,90 w próbie *GENA-03* oraz 1,72 w próbie *GENA-13* i 1,96 dla produktu Elocta), natomiast najmniejsza dla produktu Kogenate Bayer, gdzie wyniosła 0,0; w przypadku produktu Advate możliwa była jedynie analiza w podgrupach wiekowych 1-6 lat i 10-16 lat – roczna częstość krwawień była porównywalna i wyniosła około 3,1-3,3 krwawień/pacjenta/rok;
- mediana ABR do stawów u dzieci w wieku < 12 lat wyniosła 1,62, 0,00 i 0,00 krwawień/pacjenta/rok, odpowiednio dla produktu Afstyla, Kogenate Bayer i Elocta; z kolei rozpatrując ABR w obrębie stawów jako średnią częstość wyniosła ona 3,3 dla produktu Afstyla i 0,36-1,45 dla produktu Nuwiq; w przypadku dzieci w wieku < 6 lat mediana krwawień na pacjenta na rok była podobna dla produktów Afstyla, Advate i Elocta i wyniosła 0,00; z kolei dla starszych dzieci

(6-12 lat) mediana ta wynosiła 2,31 dla produktu Afstyla, 1,4 dla produktu Advate oraz 0,00 dla produktów Kogenate Bayer i Elocta;

- powodzenia leczenia odnotowano u 96,3% chorych leczonych produktem Afstyla, natomiast w przypadku komparatorów u nieco mniejszego odsetka pacjentów (86%-94%, z wyjątkiem badania *GENA-03*, w którym odpowiedź bardzo dobrą lub dobrą po zastosowaniu produktu Nuwiq stwierdzono u 82,4% pacjentów);
- najwięcej pacjentów uzyskiwało odpowiedź bardzo dobrą podczas leczenia produktem Afstyla (95,3%), podczas gdy dla terapii komparatorami odsetek ten był mniejszy – od 29,9-34,6% u starszych dzieci otrzymujących produkt NovoEight, poprzez 54,0-69,1% u młodszych dzieci leczonych tym preparatem, do ponad 55% u pacjentów, który podawano produkt Kogenate Bayer;
- hemostazę po zastosowaniu jednego wlewu najczęściej uzyskiwali pacjenci leczeni produktem Afstyla (85,9%) w porównaniu do 68,8-74% dla produktu Kogenate Bayer, 68,9-78,2% dla produktu Advate, 76,3-81,0% dla produktu NovoEight, 68,6-82,1% dla produktu Nuwiq i 81,4-82,3% dla produktu Elocta.

Farmakokinetyka

- średnie wartości odzysku przyrostowego, który wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększaniu aktywności czynnika krzepnięcia, były podobne dla wszystkich ocenianych produktów i zwykle mieściły się w zakresie 1,71-2,04 (IU/dl)/(IU/kg) – nieco mniejsze wartości odnotowano w badaniu NuProtect (1,4; produkt Nuwiq), a wyższe w badaniu Kids A-LONG w populacji dzieci starszych (2,44, produkt Elocta);

- okres półtrwania był dla większości analizowanych produktów podobny i wynosił około 10 godzin – tylko w próbie oceniającej produkt Elocta, czyli preparat o przedłużonym działaniu był on dłuższy i wyniósł 12,67 i 14,88 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych;
- średni czas obecności leku w organizmie mieścił się w zakresie 11,92-15,1 w zależności od grupy wiekowej badań oceniających produkty Afstyla, Kogenate Bayer, Advate i Nuwiq – większy był natomiast w badaniu Kids A-LONG, gdzie pacjenci otrzymywali produkt Elocta i wyniósł on 17,24 i 20,90 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych;
- średnie wartości klirensu między poszczególnymi produktami były podobne (w większości 4,1-5,4 ml/h·kg), z wyjątkiem badania Kids A-LONG, w którym ocenie poddano produkt Elocta – wartości 3,60 ml/h·kg w podgrupie dzieci młodszych i 2,78 ml/h·kg w podgrupie dzieci starszych wskazują na wolniejszą prędkość usuwania leku z organizmu, co jest zgodne z charakterem ocenianego preparatu FVIII.

Zużycie leku

- roczna mediana wyniosła dla produktu Afstyla 4109 IU/kg, natomiast średnia 4312 IU/kg – wartość ta dotyczyła chorych o medianie wieku 7,0 lat; podobnie była w badaniach przedstawiających informacje dla pacjentów w zbliżonym wieku: w próbie PAC wyniosła ona 4312 IU/kg (chorzy o medianie wieku 12 lat leczeni produktem Kogenate Bayer), w badaniu *Tarantino 2004* 4472 IU/kg (pacjenci z medianą wieku 13,9 lat otrzymujący produkt Advate), w badaniu Kids A-LONG 4581,72 IU/kg (chorzy o me-
- dianie wieku 5,0 lat stosujący produkt Elocta); mniejsze roczne zużycie stwierdzano u młodszych dzieci (w wieku około 1 roku życia; mediana 2272 IU/kg dla produktu Advate w próbie *Auerswald 2012* i średnia 3610,8 IU/kg dla produktu w badaniu *NuProtect*, oraz 6345,6 IU/kg/rok i 6613,2 IU/kg/rok odpowiednio w badaniach *GENA-03* oraz *GENA-13*), a największe w próbie *Blanchette 2008* (mediana 5616 IU/kg dla produktu Advate) oraz w próbie *guardian^{TM3}* (średnia 5544 IU/kg dla produktu NovoEight), gdzie ocenie poddano chorych odpowiednio o medianie wieku 3,2 lat oraz średnim wieku 6,1 lat;
- mediana pojedynczej dawki stosowanej w profilaktyce podczas terapii produktem Afstyla wyniosła 32 IU/kg dla podań 2×tydz. i 35,5 IU/kg dla podań 3×tydz. i była zbliżona dla pojedynczej dawki stosowanej w badaniu PAC dla produktu Kogenate Bayer (27,1 IU/kg/wlew), w próbie *Blanchette 2008* dla produktu Advate (33,8 IU/kg) oraz średniej dawki w badaniach *guardian^{TM3}* (36,8 IU/kg dla profilaktyki standardowej produktem NovoEight) oraz badaniach oceniających preparat Nuwiq: 38,9 IU/kg w badaniu *GENA-03*, 38,6 IU/kg w badaniu *GENA-13* i 39,1 IU/kg/EDs w badaniu *NuProtect*. Nieco większe dawki w ramach profilaktyki stosowano w badaniu *Kreuz 2005* (43,1 i 51,4 IU/kg w zależności od kontynentu dla produktu Kogenate Bayer), w próbie *Auerswald 2012* (45,7 IU/kg dla produktu Advate);
 - mediana skumulowanej dawki produktu Afstyla konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 27,6 IU/kg i podobną dawkę odnotowano także w przypadku produktu Kogenate Bayer w próbie PAC (25,0 IU/kg/wlew), podczas gdy w badaniu *Kreuz 2005*, także oceniającej ten preparat

była ona już wyższa i wyniosła 46,9 i 56,7 IU/kg (odpowiednio kohorta amerykańska i europejska); większe dawki konieczne do zatrzymania pojedynczego krwawienia występowały także dla pozostałych preparatów: mediana 46,6 IU/kg (Advate), średnia 54,2 IU (NovoEight), średnia 47,6; 95,9 oraz 47,4 IU/kg/krwawienie (Nuwiq, odpowiednio próby NuProtect, GENA-03 oraz GENA-13) oraz mediana 54,9 IU/kg (Elocta).

Bezpieczeństwo i immunogenność

- dla produktu Afstyła, NovoEight i Elocta nie obserwowano wystąpienia inhibitorów (w żadnych z analizowanych prób), a w przypadku pozostałych komparatorów stwierdzano je u od 0% do 30-40% chorych (w przypadku produktu Advate);
- obserwowane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa w populacji dzieci z hemofilią – AEs stwierdzono w większości przypadków u > 70% chorych otrzymujących produkt Afstyła, a dla komparatorów u > 60% pacjentów leczonych produktem Nuwiq, u ponad 50% chorych, którym podawano produkt NovoEight, u > 80% pacjentów przyjmujących produkt Elocta i > 90% chorych dla Kogenate Bayer i Advate; większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie, a ciężkie AEs i te związane z leczeniem występowały przeważnie u kilku procent chorych.

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, rFVIII-SC, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) jest III generacji rekombinowanym czynnikiem

krzepnięcia VIII, będącym pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, wykazującym wysokie powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Czynnikiem von Willebranda stabilizuje i chroni czynnikiem VIII przed degradacją, co może wpływać na poprawę parametrów farmakokinetycznych lonoctocogu alfa, a także zmniejszać jego immunogenność i ryzyko rozwoju inhibitorów.

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną lonoctocogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII <1% normy). Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Wykazano także lepszy profil farmakokinetyczny w porównaniu do octocogu alfa (Advate).

W porównaniu do innych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII co najmniej II generacji, finansowanych w Polsce w ramach programu lekowego, produkt Afstyła charakteryzuje się co najmniej porównywalną skutecznością kliniczną i profilem farmakokinetycznym oraz równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, przy potencjalnym niższym ryzyku rozwoju inhibitorów.

ANALIZA
KLINICZNA

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa (Afstyla®, rFVIII-SC), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, w związku z oceną zasadności jego finansowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A (HA), o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego, od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia w ramach programu lekowego.

Hemofilia A jest zaliczana do chorób rzadkich (*Orphanet 2018*).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.2 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 20.07.2018 r., konferencje z lat 2016-2018):

- *Academy of Managed Care Pharmacy Nexus* – z lat 2016 i 2017,
- *AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting* – z lat 2016-2018,
- *World Federation of Hemophilia World Congress* – z lat 2016 i 2018,
- *Mastering Immunity Europe* – z lat 2016-2018,
- *XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting* – z lat 2016 i 2018.

2.2.1 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skutecz-

ności i bezpieczeństwa). W przypadku wyszukiwania komparatorów (celem zestawienia wyników dotyczących parametrów farmakokinetycznych oraz oceny efektywności klinicznej) nie wprowadzono ograniczeń na rodzaj badania, natomiast uwzględniono słowa kluczowe dotyczące populacji docelowej – ocena w populacji dzieci. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog[all]
2	CSL627[all]
3	rFVIII-SC[all]
4	rVIII-SingleChain[all]
5	Afstyla[all]
6	("single chain" AND (recombinant AND (FVIII OR factor VIII)))
7	("single chain" AND (rVIII OR rFVIII))
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9	(turoctocog[all] OR NovoEight[all])
10	((simoctocog[all] OR Nuwiiq[all]))
11	(octocog[all] OR Kogenate[all] OR Advate[all])
12	(efmoroctocog[all] OR eloctate[all] OR elocta[all] OR rFVIII-Fc)
13	(child[all] OR children[all] OR pediatric[all] OR paediatric[all])
14	((#9 OR #10 OR #11 OR #12))
15	(#13 AND #14)
16	(#8 OR #15)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog AND [embase]/lim
2	csl627 AND [embase]/lim
3	'rfviii sc' AND [embase]/lim
4	'rviii singlechain' AND [embase]/lim
5	afstyla AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
6	'single chain' AND recombinant AND (fviii OR (factor AND viii)) AND [embase]/lim
7	'single chain' AND (rviii OR rfviii) AND [embase]/lim
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(turoctocog OR novoeight) AND [embase]/lim
10	(simoctocog OR nuwiq) AND [embase]/lim
11	(octocog OR kogenate OR advate) AND [embase]/lim
12	(efmoroctocog OR eloctate OR elocta OR rfviii-fc) AND [embase]/lim
13	(child OR children OR pediatric OR paediatric) AND [embase]/lim
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12
15	#13 AND #14
16	#8 OR #15

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	csl627 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	"rfviii-sc" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	"rviii-singlechain" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	afstyla in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
6	("single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
7	("single chain" and (rVIII or rFVIII)) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
9	turoctocog or novoeight in Trials
10	simoctocog or nuwiq in Trials
11	octocog or kogenate or advate in Trials
12	efmoroctocog or eloctate or elocta or rfviii-fc in Trials
13	child or children or pediatric or paediatric in Trials
14	#9 or #10 or #11 or #12 in Trials
15	#13 and #14 in Trials
16	#8 or #15

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 18 lipca 2018 r.

2.2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Afstyla APD 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Jednostka chorobowa <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) • Chorzy nowozdiagnozowani, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) – dopuszczano badania w populacji chorych wcześniej leczonych rFVIII lub pdFVIII (ze względu na rzadki charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz ograniczone dane kliniczne dla ocenianej interwencji i komparatorów) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia B (HB) • Mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HA
	Ciężkość choroby <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$, $\leq 0,01$ IU/ml, ≤ 1 IU/dl) • Dopuszczano badania w populacji chorych, w których ciężką postacią choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 2\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 2\%$, $\leq 0,02$ IU/ml, ≤ 2 IU/dl), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka • Dopuszczano badania, których włączano chorych z ciężką postacią choroby, ale nie zdefiniowano tej postaci 	<ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana (FVIII:C $> 2\%$, $> 0,02$ IU/ml, > 2 IU/dl) lub łagodna postać HA (FVIII:C $> 5\%$, $> 0,05$ IU/ml, > 5 IU/dl) lub brak zdefiniowanej ciężkości choroby • Nieciężka postać HA (<i>non-severe</i>) • Brak możliwości zdefiniowania nasilenia choroby • HA o różnym nasileniu, bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na ciężką postacią HA
	Wiek <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia • Dorośli lub mieszana populacja (dzieci i dorośli) – dotyczy tylko badań dla produktu Afstyla 	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli • Mieszana populacja (dzieci i dorośli), bez prezentowanych wyników w podgrupie dzieci (< 18 roku życia)
		<ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie trzy kryteria dotyczące populacji (choroba, nasilenie, wiek) muszą być spełnione łącznie
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyla, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Afstyla 2018</i> • Leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne (<i>on demand</i>), leczenie okołozabiegowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania oceniające małą dawkę leku (<i>low dose</i>)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (rFVIII) przynajmniej II generacji, objęte finansowaniem w ramach programu lekowego – podana nazwa handlowa lub informacja umożliwiająca identyfikację leku: <ul style="list-style-type: none"> ○ Octocog alfa, produkt Advate, produkt Kogenate Bayer, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Advate 2018</i>, 	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIII nie objęte finansowaniem w ramach programu lekowego, np. Re-Facto • rFVIII I generacji, np. Recombinate • Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (pdFVIII)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>ChPL Kogenate Bayer 2017</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Simoctocog alfa, produkt Nuwiq, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Nuwiq 2018</i> ○ Turoctocog alfa, produkt NovoEight, dawkowanie zgodne z <i>ChPL NovoEight 2018</i> ○ Efmoroctocog alfa, produkt Elocta, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Elocta 2018</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Leki stosowane w ramach profilaktyki; dopuszczano badania, w których oceniano leczenie profilaktyczne oraz leczenie doraźne i okołozabiegowe 	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania oceniające rFVIII bez podanej nazwy handlowej leku, bez możliwości identyfikacji leku ● Badania oceniające kilka rFVIII lub rFVIII i pdFVIII, bez przedstawionych wyników oddzielnie dla każdego leku ● Badania oceniające małą dawkę leku (<i>low dose</i>) ● Badania oceniające wyłącznie leczenie doraźne lub okołozabiegowe (bez profilaktyki) – dotyczy komparatorów
<p>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwawień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia ● Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania) ● Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – C_{max}, odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – $t_{1/2}$, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarym – V_{ss}, średni czas obecności leku – MRT) ● Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (<i>serious</i>), poważne (<i>severe</i>), związane z leczeniem (<i>treatment-related</i>), prowadzące do zakończenia leczenia, zgony, tolerancja wlewu, immunogenność 	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania dla komparatorów: oceniające punkty końcowe nie prezentowane w badaniach dla produktu Afstyla
<p>Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania z randomizacją (RCT) ● Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jedno-ramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, postmarketingowe, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd. ● Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyla w populacji chorych na HA 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach ● Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające inne rFVIII lub pdFVIII

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

2.2.3 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.2.4 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.2.5 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu Afstyła (lonococog alfa), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

2.3 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych, które oceniały lonoctocog alfa w populacji chorych na hemofilię typu A. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.4 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.5 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.6 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystycz-

ną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych Cochrane Collaboration (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa zidentyfikowano 954 rekordów – 340 w Pubmed, 584 w Embase i 30 w Cochrane. Do analizy w pełnym tekście włączono 4 publikacje, wśród których odnaleziono 1 przegląd systematyczny (PS) oceniający lonoctocog alfa (rFVIII-SC, produkt Afstyła), u pacjentów chorych na ciężką hemofilię A – *Al Salama 2017*.

Ocenę jakości metodologicznej włączonego opracowania wtórnego wykonano w oparciu o 5 pytań z kwestionariusza AMSTAR 2 mających zastosowanie w ocenie przeglądów systematycznych bez metaanalizy, tzn. rozważono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia (pyt. 1),
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione (pyt. 2),
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania (pyt. 4),
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5) oraz
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7).

Ocenę wymienionych powyżej kluczowych domen w PS bez metaanaliz oraz końcową ocenę jakości metodologicznej przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowa ocena na podstawie wszystkich 16 pytań narzędzia AMSTAR 2 znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.

Przegląd systematyczny	Uwzględnienie komponentów PICO (pyt. 1)	Pisemny protokół (pyt. 2)	Wyczerpująca strategia wyszukiwania (pyt. 4)	Wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5)	Dostarczenie listy publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7)	Ocena wiarygodności wyników PS
<i>Al Salama 2017</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska

Jakość metodologiczną włączonego PS bez metaanalizy oceniono na krytycznie niską ze względu na brak informacji o protokole określającym metodologię przeprowadzenia przeglądu jak i wykonaniu

selekcji przez minimum 2 analityków. Ponadto nie dostarczono listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienia ich wykluczenia.

Schemat PICO, na podstawie którego autorzy przeglądu *Al Salama 2017* wykonali wyszukiwanie systematyczne publikacji, uwzględniał populację chorych na hemofilię A, leczenie lonoctocogiem alfa oraz punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania tego leku.

Autorzy PS przeszukali bazy danych Embase, Medline oraz Pubmed, od 1946 roku do chwili obecnej (w momencie publikacji przeglądu). Ponadto, w celu odnalezienia dodatkowych źródeł informacji, przeszukano rejestry i bazy danych badań klinicznych oraz strony internetowe. Ostatnią aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 4 września 2017 roku. Poszukiwano publikacji wyłącznie w języku angielskim.

Ostatecznie do przeglądu *Al Salama 2017* włączono dwa kluczowe dla oceny produktu Afstyla badania – *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*, w których wykonano ocenę parametrów farmakokinetycznych (PK, z ang. *pharmacokinetics*) oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa stosowanego w schematach leczenia profilaktycznego, doraźnego, a w próbie *Mahlangu 2016* dodatkowo w podaniu okołozabiegowym. Badania przeprowadzono w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (*Stasyshyn 2017*) oraz młodzieży i dorosłych w wieku od 12 do 65 lat (*Mahlangu 2016*), chorych na ciężką postać hemofilii A, u których aktywność czynnika VIII wyniosła < 1% normy. W ramach oceny bezpieczeństwa autorzy badań wzięli pod uwagę immunogenność leku, występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz tolerancję wlewu. Ponadto włączono badanie *Klamroth 2016* w którym oceniano profil farmakokinetyczny lonoctocogu alfa w porównaniu do octocogu alfa u dorosłych chorych na ciężką postać HA (badanie to stanowiło pierwszy etap do badania *Mahlangu 2016*).

Charakterystyka włączonego przeglądu została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena lonococogu alfa.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski																																																												
<p>Al Salama 2017</p> <p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i PK lonococogu alfa u chorych na hemofilię A.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: EMBASE, MEDLINE i PubMed: od 1946 do daty ukazania się przeglądu.</p> <p>Dodatkowo: rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 4 września 2017 (ostatnia aktualizacja).</p> <p>Kryteria językowe: włączono publikacje w j. angielskim.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> lonococog alfa.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy na ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII <1% normy), dzieci i dorośli.</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT i nie-RCT.</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <p>lonococog alfa: Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016, Klamroth 2016, badanie w toku (NCT02172950, wydłużona faza Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016), ulotka dla pacjenta produktu Afstyła (US prescribing information) i ChPL Afstyła (ostatni dostęp 04.09.2017)</p> <p>Badania dotyczące lonococogu alfa włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: brak badań.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p>Lonococog alfa</p> <p>Farmakokinetyka w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, po podaniu pojedynczej dawki (50lu/kg), pacjenci z ciężką postacią hemofilii A (aktywność rFVIII < 1%):</p> <p>[Na podstawie badania Stasyshyn 2017, ulotka dla pacjenta produktu Afstyła (US prescribing information), ChPL Afstyła (ostatni dostęp 04.09.2017)]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>18 do ≤65 lat N=81</th> <th>12 do <18 lat N=10</th> <th>6 do <12 lat N=19</th> <th>0 do <6 lat N=20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(0-∞) [IU×h×dl⁻¹]</td> <td>1960</td> <td>1540</td> <td>1170</td> <td>1080</td> </tr> <tr> <td>CL [ml×h⁻¹×kg⁻¹]</td> <td>2,9</td> <td>3,8</td> <td>4,63</td> <td>5,07</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [IU×dl⁻¹]</td> <td>106,0</td> <td>89,7</td> <td>83,5</td> <td>80,2</td> </tr> <tr> <td>IR [(IU×dl⁻¹)/(IU×kg⁻¹)]</td> <td>2,0</td> <td>1,69</td> <td>1,66</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td>MRT [h]</td> <td>20,4</td> <td>20</td> <td>12,3</td> <td>12,4</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} [h]</td> <td>14,2</td> <td>14,3</td> <td>10,2</td> <td>10,4</td> </tr> <tr> <td>V_{ss} [ml×kg⁻¹]</td> <td>55,2</td> <td>68,5</td> <td>67,1</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skuteczność w leczeniu epizodów krwawienia u dzieci (0 do < 12 lat) oraz w populacji mieszanej dzieci i dorosłych (≥ 12 lat) z ciężką hemofilią A, wcześniej leczeni:</p> <p>[Na podstawie Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016 i badania w toku (NCT02172950) oraz ulotka dla pacjenta produktu Afstyła]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="3">Dzieci i dorośli, ≥12 lat</th> <th colspan="3">Dzieci, 0 do <12 lat</th> </tr> <tr> <th>Wszyscy N=173</th> <th>Leczenie dorażne N=27</th> <th>Profilaktyka N=146</th> <th>Wszyscy N=83</th> <th>Leczenie dorażne N=3</th> <th>Profilaktyka N=80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba leczonych krwawień/liczba ocenionych przez</td> <td>835/848</td> <td>577/590</td> <td>258/258</td> <td>347/347</td> <td>132/132</td> <td>215/215</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	18 do ≤65 lat N=81	12 do <18 lat N=10	6 do <12 lat N=19	0 do <6 lat N=20	AUC _(0-∞) [IU×h×dl ⁻¹]	1960	1540	1170	1080	CL [ml×h ⁻¹ ×kg ⁻¹]	2,9	3,8	4,63	5,07	C _{max} [IU×dl ⁻¹]	106,0	89,7	83,5	80,2	IR [(IU×dl ⁻¹)/(IU×kg ⁻¹)]	2,0	1,69	1,66	1,6	MRT [h]	20,4	20	12,3	12,4	t _{1/2} [h]	14,2	14,3	10,2	10,4	V _{ss} [ml×kg ⁻¹]	55,2	68,5	67,1	71	Parametr	Dzieci i dorośli, ≥12 lat			Dzieci, 0 do <12 lat			Wszyscy N=173	Leczenie dorażne N=27	Profilaktyka N=146	Wszyscy N=83	Leczenie dorażne N=3	Profilaktyka N=80	Liczba leczonych krwawień/liczba ocenionych przez	835/848	577/590	258/258	347/347	132/132	215/215	<p>Lonococog alfa jest skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany, może zatem stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych koncentratów czynnika VIII w leczeniu profilaktycznym (w tym okołozabiegowym), u dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na hemofilię A.</p>
			Parametr	18 do ≤65 lat N=81	12 do <18 lat N=10	6 do <12 lat N=19	0 do <6 lat N=20																																																									
AUC _(0-∞) [IU×h×dl ⁻¹]	1960	1540	1170	1080																																																												
CL [ml×h ⁻¹ ×kg ⁻¹]	2,9	3,8	4,63	5,07																																																												
C _{max} [IU×dl ⁻¹]	106,0	89,7	83,5	80,2																																																												
IR [(IU×dl ⁻¹)/(IU×kg ⁻¹)]	2,0	1,69	1,66	1,6																																																												
MRT [h]	20,4	20	12,3	12,4																																																												
t _{1/2} [h]	14,2	14,3	10,2	10,4																																																												
V _{ss} [ml×kg ⁻¹]	55,2	68,5	67,1	71																																																												
Parametr	Dzieci i dorośli, ≥12 lat			Dzieci, 0 do <12 lat																																																												
	Wszyscy N=173	Leczenie dorażne N=27	Profilaktyka N=146	Wszyscy N=83	Leczenie dorażne N=3	Profilaktyka N=80																																																										
Liczba leczonych krwawień/liczba ocenionych przez	835/848	577/590	258/258	347/347	132/132	215/215																																																										

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki					Wnioski
		badaczy krwawień						
		Bardzo dobra lub dobra (wśród wszystkich epizodów)	92,3%	92,4%	92,2%	96,3%	100,0%	94,0%
		umiarkowana (wśród wszystkich epizodów)	6,1%	5,4%	7,8%	3,5%	0%	5,6%
		Bardzo dobra lub dobra (wśród epizodów ocenianych przez badaczy)	93,8%	94,5%	92,2%	96,3%	100,0%	94,0%
		umiarkowana (wśród epizodów ocenianych przez badaczy)	6,2%	3,8%	7,8%	3,5%	0%	5,6%
		1 wlew	80,9%	82,7%	76,7%	85,9%	99,2%	77,7%
		2 wlewy	12,6%	12,0%	14,0%	9,8%	0%	15,8%
		≥ 3 wlewy	6,5%	5,3%	9,3%	4,3%	0,8%	6,5%
		Mediana całkowitej dawki / wlew / epizod krwawienia [IU/kg]	31,7	30	31	27,3	25,9	30,0
		Mediana całkowitej dawki / epizod krwawienia [IU/kg]	34,7	–	–	27,6	25,9	37,0
		Skuteczność w zapobieganiu lub redukcji liczby epizodów krwawienia u dzieci < 12 lat:						
		[Na podstawie Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016 i badania w toku (NCT02172950) oraz ulotki dla pacjenta produktu Afstyła]						
		Schemat leczenia profilaktycznego w grupie wiekowej 0 do < 12 lat wyglądał następująco: co drugi dzień (n = 3), 3 razy w tyg. (n = 24), 2 razy w tyg. (n = 43), inne						

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
---	--------------------	------------------	----------------------	---------

schematy (n = 10).

Wśród wszystkich schematów leczenia profilaktycznego, mediana dawki/pacjenta wyniosła 342 IU/kg w miesiącu i 4109 IU/kg w roku.

Parametr	Dzieci i dorośli, wiek ≥ 12 lat		Dzieci, wiek 0 do <12 lat	
	Leczenie dorażne N = 27	Leczenie profilaktyczne N = 146	Leczenie dorażne N = 3	Leczenie profilaktyczne N = 80
% pacjentów bez epizodów krwawień	3,7%	43,2%	0%	26,3%
AsBR, mediana	11,73	0	31,76	0
ABR (wszystkie rodzaje krwawień), mediana	19,64	1,14	78,56	3,69
ABR dla krwawień w wyniku urazów, mediana	3,12	0	35,12	1,97

Bezpieczeństwo:

Lek był dobrze tolerowany

W obu badaniach (Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016) u 65% do 76% pacjentów (dzieci oraz dorośli) odnotowano w czasie leczenia AEs (TEAEs), większość z nich oceniono jako niezwiązane z ocenianym lekiem, stopnia łagodnego lub umiarkowanego,

Najczęściej występujące AEs:

(dotyczy % chorych z badania Mahlangu 2016)

Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 10,3%

Ból stawów: 9,8%

Ból głowy: 6,9%

(dotyczy chorych z badania Stasyshyn 2017) kaszel: brak danych kwantytatywnych AEs związane z ocenianym lekiem (TRAEs) wystąpiły u 7,5% w populacji mieszanej dzieci i dorosłych w badaniu Mahlangu 2016 i u 1,2 % dzieci w badaniu Stasyshyn

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>2017,</p> <p>u > 5% pacjentów w całej populacji bezpieczeństwa (ChPL Afstyla): nadwrażliwość (1,6%) i zawroty głowy (0,8%)</p> <p>Profil AEs nie różnił się w zależności od wieku pacjentów (dzieci, młodzież, dorośli)</p> <p>Spośród 3 badań (Mahlangu 2016, Stasyshyn 2017 i faza wydłużona obu badań) tylko 1 dziecko przerwało leczenie z powodu bólu stawów biodrowych (nie związane z leczeniem)</p> <p>SAEs zgłaszane w czasie leczenia wystąpiły u 4% i 10,7% chorych w odpowiednio badaniu Mahlangu 2016 i Stasyshyn 2017, w tym związane z leczeniem u 0,6% (1 przypadek nadwrażliwości) i 0% w obu badaniach</p> <p>W wydłużonej fazie badań Mahlangu 2016 i Stasyshyn 2017 u około 3% pacjentów raportowano SAEs, żadne nie było związane z leczeniem (dane okresowe na dzień 29.03.2015)</p> <p>Nie odnotowano zgonów</p> <p>Immunogenność:</p> <p>U żadnego pacjenta z dwóch badań (Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016) nie zidentyfikowano przeciwciał (inhibitorów) przeciwko rFVIII. U 1 chorego z grupy leczenia profilaktycznego niepoprawnie zareportowano wynik testu miana inhibitora rFVIII, który w rzeczywistości wyniósł 3,46 BU mL⁻¹. Po płynie około 3 mies. leczenia profilaktycznego wynik testu na obecność inhibitora wyszedł negatywny i taki utrzymał się do końca badania.</p> <p>U żadnego pacjenta nie zidentyfikowano przeciwciał przeciwko CHO</p> <p>U 10/84 (dzieci (11,9%) zidentyfikowano ADAs, u 3 z nich na koniec badania wynik testu na ich obecność był negatywny</p> <p>Brak AEs związanych z wytworzeniem ADAs</p> <p>W fazie wydłużonej nie odnotowano nowych wystąpień ADAs</p>	

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający produkt Afstyła (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al Salama 2017*. W przeglądzie potwierdzono skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu wnioskuje, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku.

Odnaleziony przegląd systematyczny potwierdza poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w PS oraz w raporcie włączono te same badania kliniczne oceniające lonoctocog alfa w HA: *Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016 i Klamroth 2016*.

Ocena farmakokinetyki po dożylnym podaniu jednej dawki 50 IU/kg lonoctocogu alfa chorych na ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII < 1%) wykazała efekt zależny od wieku. Klirens leku (CL) zmniejszał się z wiekiem, wraz ze zwiększaniem okresu półtrwania ($t_{1/2}$). U dzieci < 12 roku życia parametry PK były podobne w podgrupach wiekowych < 6 lat i ≥ 6 do < 12 (wnioski na podstawie *Stasyshyn 2017*). U dorosłych chorych na ciężką postać HA wcześniej leczonych (w wieku 18-65 lat, N=27) parametry PK były korzystniejsze dla lonoctocogu alfa niż octocogu alfa w tej samej dawce – istotnie statystycznie wyższe wartości $AUC_{(0-inf)}$, t_{max} , $t_{1/2}$ oraz istotnie statystycznie niższe wartości CL i Vss. Profil PK po wielokrotnym podaniu lonoctocogu alfa nastolatkom i osobom dorosłym (po 3-6 miesiącach stosowania i powtórzonych ocenach) był zgodny z profilem PK po podaniu pojedynczej dawki leku i nie różnił się pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 12 do < 18 lat i ≥ 18 do ≤ 65 lat.

W przeglądzie oceniono również skuteczność lonoctocogu alfa stosowanego w ramach profilaktyki, doraźnych podaniach okołoperacyjnych i leczeniu krwawień w populacji wcześniej leczonych chorych na ciężką postać hemofilii A. Lonoctocog alfa umożliwiał uzyskanie efektywnej kontroli epizodów krwawień i uzyskanie wysokiej częstości powodzenia terapii (uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej), zarówno w populacji dzieci < 12 lat jak i u starszych dzieci i osób dorosłych (12-65 lat). Nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia, który nie ustąpiłoby po podaniu leku. Do zatrzymania większości krwawień wystarczył jeden lub dwa wlewy leku. Częstość powodzenia leczenia była podobna w podgrupach chorych w wieku 0 do < 6 lat i ≥ 6 do < 12 lat oraz ≥ 12 do < 18 lat i ≥ 18 do ≤ 65 lat.

W wyniku postępowania profilaktycznego uzyskano zmniejszenie rocznej częstości spontanicznych krwawień (AsBR) do wartości, której mediana wyniosła 0,0 (istotnie mniejsza niż u chorych leczonych doraź-

nie). Mediana ABR dla ogólnej częstości krwawień i krwawień pourazowych była również niska, odpowiednio 1,14 i 0,0. Mediana AsBR i ABR nie różniła się istotnie w różnych podgrupach leczenia profilaktycznego (2 lub 3 razy w tygodniu) lub podgrup wiekowych (≥ 12 do < 18 lat i ≥ 18 do ≤ 65 lat). Doraźne podania lonoctocogu alfa w związku z zabiegiem chirurgicznym skutkowały uzyskaniem hemostazy w trakcie prawie wszystkich operacji.

Lonoctog alfa był dobrze tolerowany. TEAEs wystąpiły u 65-76%, ale większość była niezwiązana ze stosowanym leczeniem i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały zapalenie nosa i gardła, ból stawów, ból głowy i kaszel. Częstość TRAEs była niska, 1,2% u dzieci < 12 lat i 7,5% u nastolatków i dorosłych. Najczęstszym TRAEs była nadwrażliwość (1,6%) i zawroty głowy (0,8%). Pozostałymi raportowanymi TRAEs były: parestezje, wysypka, rumień, świąd, gorączka, ból w miejscu podania, dreszcze i uczucie gorąca (0,4% każde). Częstość reakcji w miejscu podania wyniosła była niska, $< 1\%$. Nie wystąpiły poważne (*severe*) reakcje w miejscu podania leku.

Nie odnotowano różnic związanych z wiekiem w obserwowanych AEs u dorosłych, nastolatków i dzieci. Z powodu AEs jedno dzieci wycofano z badania, natomiast wśród młodzieży i osób dorosłych nie wystąpiły AEs wymagające zakończenia leczenia. Ciężkie (*serious*) AEs raportowano u 4,0% dzieci < 12 lat i 10,7% starszych pacjentów (12-65 lat). Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, zdarzeń zakrzepowozatorowych, ani zgonów.

W żadnym z badań dla lonoctocogu alfa nie stwierdzono pojawienia się inhibitora.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań przedstawiających wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa lonococogu alfa (produkt Afstyła) wykonano przegląd systematyczny z datą do 18 lipca 2018 r. w 3 bazach danych uzyskano łącznie 954 trafienia, 340 w Pubmed, 584 w Embase i 30 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 137 duplikatów.

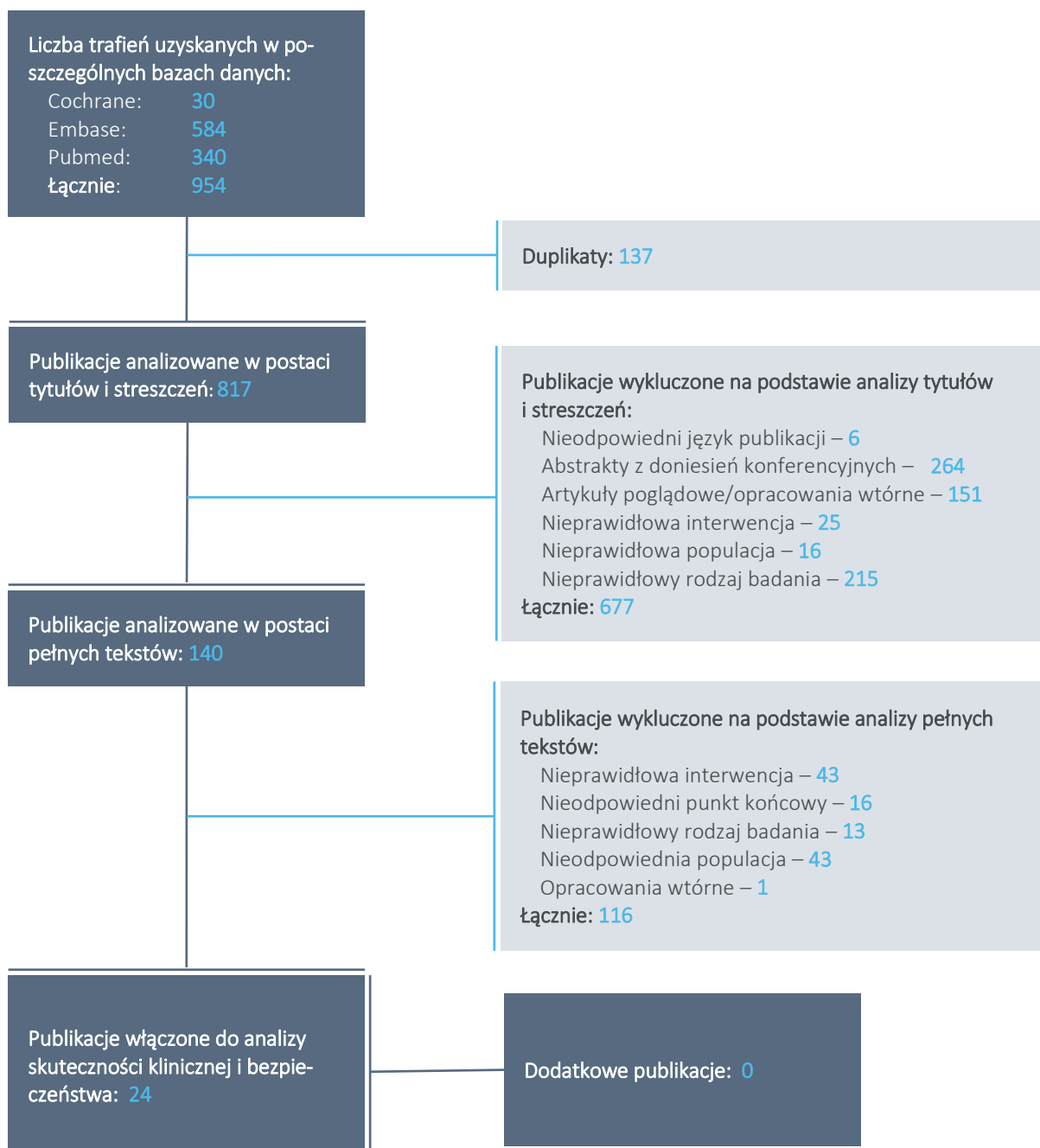
Analiza tytułów i streszczeń objęła 817 pozycji, spośród których 677 wykluczono na tym etapie – 6 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 264 było doniesieniami konferencyjnymi, a 151 prezentowały opracowania wtórne lub pogładowe. W 215 rekordach prezentowano wyniki badań o nieodpowiedniej metodyce, 25 oceniało niewłaściwą interwencję, natomiast kolejne 16 – nieprawidłową populację. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 140 publikacji, spośród których 116 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. W 13 publikacjach przedstawiono badania o nieprawidłowej metodyce, w 43 interwencję stanowił lek inny niż uwzględniane w analizie, w 43 była nieodpowiednia populacja, a 16 prezentowało wyniki punktów końcowych nie ocenianych w raporcie. Jedną publikację zakwalifikowano jako opracowanie wtórne. Szczegółową listę publikacji wykluczonych po analizie w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Ostatecznie do raportu włączono 24 publikacje:

- Lonococog alfa, produkt leczniczy Afstyła: badania *Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016*;
- Lonococog alfa (Afstyła) vs octocog alfa (Advate): *Klamroth 2016*;
- Octocog alfa, produkt leczniczy Advate: badania *Auerswald 2012, EPIC (Auerswald 2015), Blanchette 2008, Tarantino 2004, Fischer 2011* (do *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004*);
- Octocog alfa, produkt leczniczy Kogenate Bayer: *Barnes 2006, Giangrande 2002, Kreuz 2005, ReCARE (Li 2017), JOS (Manco-Johnson 2007), PAC (Zhao 2017)*;
- Simococog alfa, produkt leczniczy Nuwiq: *GENA-03 (Klukowska 2016), GENA-13 (Klukowska 2018), NuProtect (Liesner 2018)*;
- Turococog alfa, produkt leczniczy NovoEight: *guardianTM3 (Kulkarni 2013), guardianTM2 (Lentz 2016), guardianTM1 (Lentz 2013), guardianTM2 (Ozelo 2015)*;
- Efmococog alfa, produkt leczniczy Elocta: *ASPIRE (Nolan 2016), Wang 2018, Kids A-LONG (Young 2015)*.

Współczynnik zgodności między analizami Kappa wyniósł 0,94.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Lonoctocog alfa (Afstyła) – badania bez randomizacji

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu alfa (rFVIII-SC, produkt Afstyła) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII < 1% normy), jedno badanie prowadzone było w populacji wyłącznie dzieci – *Stasyshyn 2017*, a drugie włączało dorosłych i młodzież, w wieku od 12 do 65 roku życia – *Mahlangu 2016*. Dodatkowo zidentyfikowano badanie *Klamroth 2016*, w którym zostały przedstawione wyniki oceny farmakokinetyki 27 pacjentów leczonych rFVIII-SC, którzy następnie zostali włączeni do badania *Mahlangu 2016*. Wyniki te przedstawiono w oddzielnym rozdziale niniejszego raportu (rozdział 6). W badaniach uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, z ang. *previously treated patients*), rekombinowanymi (rFVIII) lub osoczopochodnymi (pdFVIII). W ramach ocenianej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w *Mahlangu 2016* dodatkowo leczenie okołozabiegowe. Dawkowanie ustalone było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W przypadku leczenia doraźnego, dawka i częstość podania były zgodne z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* ustalonymi ze względu na miejsce krwawienia oraz jego intensywność.

Obydwa badania były wielośrodkowymi, prospektywnymi jednoramiennymi próbami eksperymentalnymi bez zaślepienia, finansowanymi przez CSL Behring.

Podsumowanie metodyki badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lonoctocogu alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji [mies.]	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Stasyshyn 2017</i>	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne, fazy III	IID	7/8	≥50 EDs mediana: 5,6	84	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	37 (0 w Polsce)	CSL Behring

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji [mies.]	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Mahlangu 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne bez zaślepienia, fazy I/III	IID	7/8	bd.	175	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	Wieloośrodkowe (3 w Polsce)	CSL Behring

We włączonych badaniach ocenę farmakokinetyki wykonano przy pomocy standardowego modelu niekompartmentowego, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez korekty o wyjściową wartość aktywności VIII czynnika krzepnięcia krwi. Próbkę krwi do oceny parametrów farmakokinetycznych pobierano bezpośrednio przed podaniem leku (po 4-dniowym okresie wypłukiwania) i 1, 5, 10, 24 i 48 godzin po wlewie leku w próbie *Stasyshyn 2017* oraz bezpośrednio przed i po wlewie, następnie po 10-15 minutach, a potem po 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32, 48, 72, i 96 godzin po wlewie w próbie *Mahlangu 2016*, zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami *the International Society of Thrombosis and Haemostasis*. W ramach tej oceny zaplanowano pomiar następujących parametrów: odzysk przyrostowy (IR, z ang. *incremental recovery*), pole pod krzywą aktywności leku od czasu (AUC, z ang. *area under the curve*), okres półtrwania leku w organizmie ($t_{1/2}$), klirens (CL, z ang. *clearance*), objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss} , z ang. *volume of distribution at steady-state*), średni czas obecności leku w organizmie (MRT, z ang. *mean residence time*) oraz maksymalną zaobserwowaną aktywność leku (C_{max}).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono na podstawie oceny rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), w szczególności spontanicznych krwawień, występujących bez wyraźnej zewnętrznej przyczyny (AsBR, z ang. *annualised spontaneous bleeding rate*). Skuteczność leczenia doraźnego oceniano na podstawie liczby wlewów leku niezbędnych do uzyskania hemostazy.

W kontekście oceny bezpieczeństwa, w obu badaniach, zaplanowano ocenę ryzyka pojawienia się inhibitora czynnika VIII, a także przeciwciał IgG i/lub IgM przeciwko rFVIII (ADAs, z ang. *anti-drug-antibodies*) oraz przeciwciał przeciwko białkom komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie leczenia lonoctocogiem alfa. Ponadto oceniano tolerancję wlewów leku (w ocenie pacjentów oraz lekarzy), a także występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).

Próby *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* były badaniami wysokiej jakości, uzyskując 7 punktów w skali NICE na 8 możliwych – ocenę w obu przypadkach obniżono z uwagi na brak informacji na temat konsekwencji rekrutacji pacjentów.

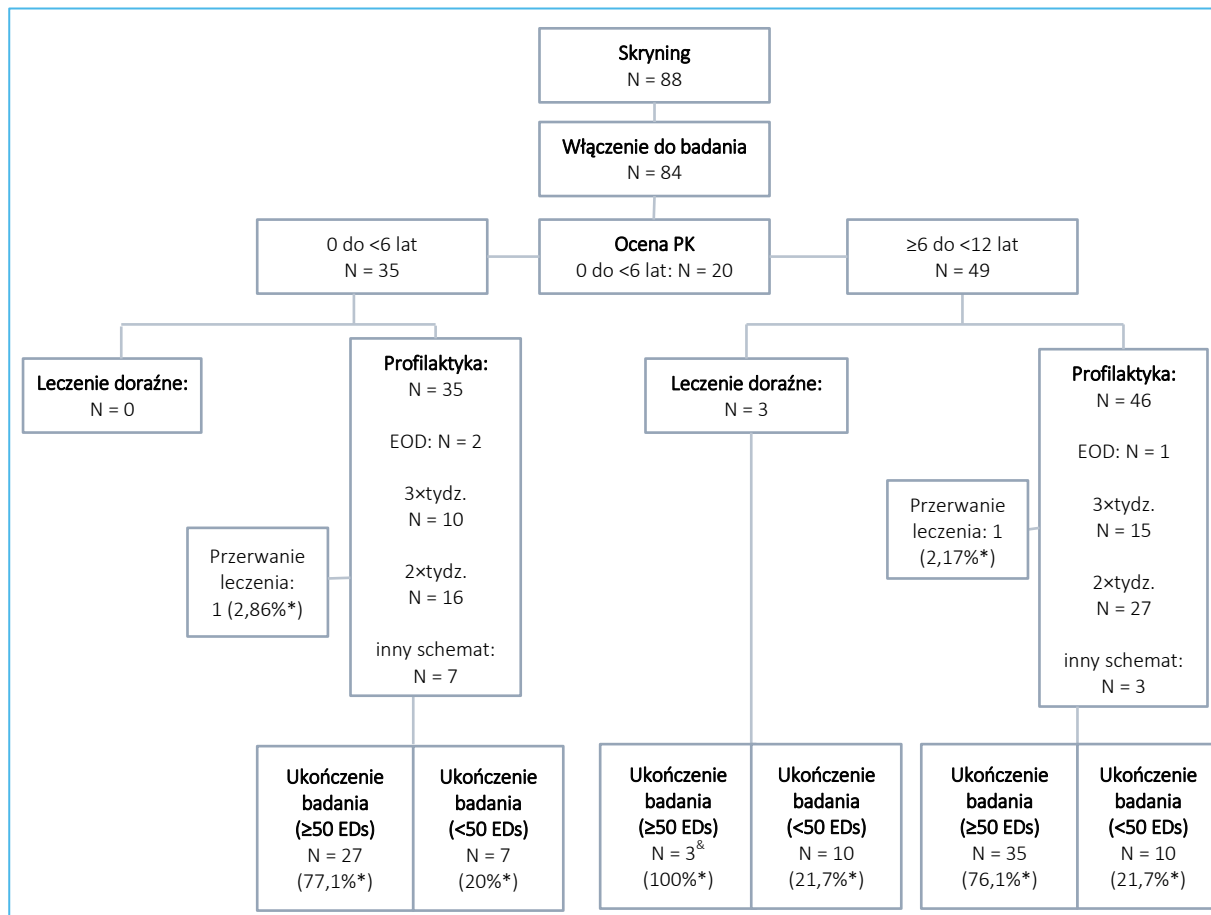
Tabela 8. Wynik oceny jakości badań bez randomizacji według skali NICE.

Kryterium NICE	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>
Czy badanie było wielośrodkowe?	+	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+	+
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+	+
Czy badanie było prospektywne?	+	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	–	–
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	+	+

W próbie *Stasyshyn 2017* skryningowi poddano 88 chorych, z których 84 spełniło kryteria włączenia. Badacze przydzielili 81 pacjentów do profilaktycznego schematu leczenia, a 3 do schematu leczenia doraźnego. Pomiar parametrów farmakokinetycznych (PK) wykonano u 39 chorych. Ogółem, 65/84 (77,4%) chorych uzyskało ≥ 50 dni ekspozycji na lek (EDs), w tym 27/35 (77,4%) w grupie chorych poniżej 6 lat oraz 38/49 (77,6%) w grupie ≥ 6 roku życia. Ośmiu (9,5%) pacjentów w grupie starszych dzieci uzyskało ≥ 100 EDs. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 5,6 miesięcy, w tym czasie całkowita liczba dni, w których chorzy otrzymali lek, wyniosła 5239.

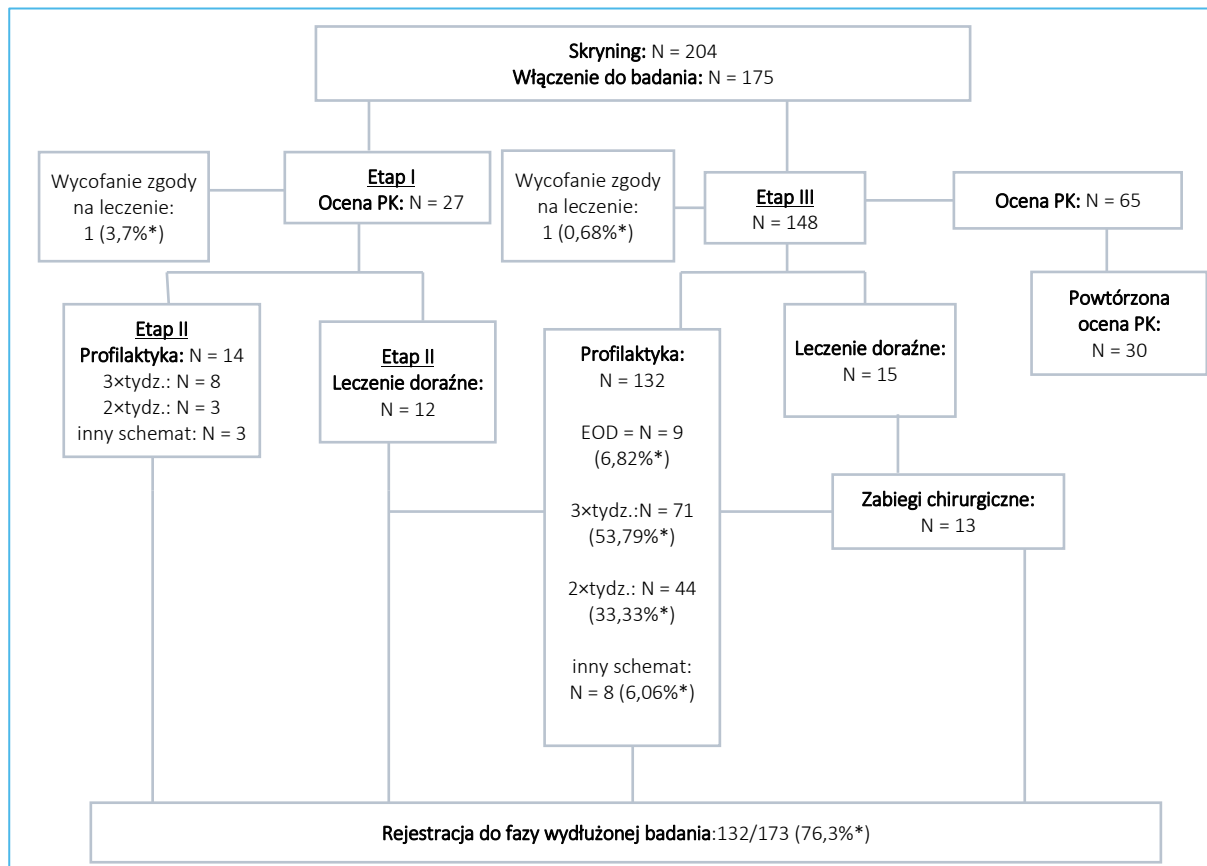
Do badania *Mahlangu 2016* skryningowi poddano 204 chorych, z których 175 spełniło kryteria włączenia. Badanie ukończyło 173 (99%) pacjentów. Do schematu leczenia profilaktycznego włączono ogółem 146 badanych, a do schematu leczenia doraźnego 27 pacjentów. Zgodę na leczenie wycofało 2 (1%) chorych, jeden chory po wykonaniu pomiarów PK, drugi jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki leku. Nie podano informacji o przyczynach przerwania badania.

Szczegółowe informacje odnośnie przepływu chorych w obu próbach przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 2. Przeptyw chorych w badaniu *Stasyshyn 2017*; lonoctocog alfa.

• obliczono na podstawie dostępnych danych;

& dane podano na podstawie informacji zamieszczonych w tekście publikacji, które są niezgodne z danymi przedstawionymi na wykresie przepływu pacjentów w badaniu.

Wykres 3. Przepływ chorych w badaniu *Mahlangu 2016*; lonoctocog alfa.

Badanie ukończyło (≥ 50 EDs) 120 chorych, spośród których 52 uzyskało ≥ 100 EDs;

• obliczono na podstawie dostępnych danych;

EDs – dni ekspozycji na lek (z ang. *exposure days*).

Badanie *Mahlangu 2016* składało się z trzech etapów. W pierwszym etapie badania 27 pacjentów poddano ocenie parametrów farmakokinetycznych (wyniki tej analizy w publikacji *Klamroth 2016*, opis w rozdziale 6), spośród których 26 włączono do drugiego etapu badania – 14 do profilaktycznego i 12 do dorażnego schematu leczenia lonoctocogiem alfa. Do trzeciego etapu badania dodatkowo włączono 148 pacjentów, z których 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu. Na początku trzeciej części badania 64 pacjentów poddano ocenie farmakokinetycznej (u 30 z nich wykonano ponowną ocenę PK po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia badania). Następnie, analogicznie jak w drugim etapie badania chorych przydzielono do leczenia profilaktycznego (N = 132) lub dorażnego (N = 15). U 15 chorych, którzy w trakcie badania poddani byli zabiegom chirurgicznym (n = 16), wykonano dodatkową analizę.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań włączano chorych na ciężką hemofilię A, definiowaną jako aktywność czynnika VIII < 1% normy, u których wcześniej stosowano preparaty osoczo pochodnego (pdFVIII) lub rekombinowanego (rFVIII) czynnika VIII krzepnięcia krwi, w *Stasyshyn 2017* przez > 50 dni ekspozycji na lek (> 50 EDs) oraz > 150 EDs w *Mahlangu 2016*.

Do badania *Stasyshyn 2017* włączano wyłącznie dzieci, w wieku poniżej 12 lat. Natomiast w próbie *Mahlangu 2016* mogli uczestniczyć dorośli oraz młodzież – włączano chorych w wieku od 12 do 65 lat, przy czym do pierwszego i drugiego etapu kwalifikowano tylko dorosłych pacjentów.

Z badań wykluczano chorych z wykrywalnym mianem inhibitorów w czasie skryningu lub obecnymi inhibitorami w wywiadzie (u pacjenta lub u krewnych pierwszego stopnia). W próbie *Mahlangu 2016* dodatkowo kryterium wykluczające stanowiła niewydolność nerek lub wątroby potwierdzone laboratoryjnie oraz immunosupresja, w tym mała liczba CD4 u pacjentów HIV-dodatnich. Z badania wykluczano pacjentów, u których stosowano oceniany lek, krioprecypitat, pełną krew lub osocze do 30 dni przed podaniem pierwszej dawki w badaniu, jak i aktualnie stosujących dożylnie (IV) leki immunomodulacyjne. Chorzy ze stwierdzonymi: zakrzepicą (w tym zakrzepicą żył głębokich), udarem mózgu, zatorem płucnym, zawałem serca, zatorem tętniczym do 3 mies. przed 1 dniem badania, potwierdzonym wrodzonym lub nabytym zaburzeniem krzepnięcia innym niż wrodzony niedobór FVIII, jak i dowolną chorobą mogącą wpływać na ocenę ocenianego produktu leczniczego, byli wykluczani z próby. Kolejnymi kryteriami wykluczającym z badania *Mahlangu 2016* były aktywność AspAT lub AlAT > 5 × wartość górnej granicy normy (GGN), stężenie kreatyniny > 2 × GGN normy oraz liczba płytek krwi < 100 000/ μ l w czasie skryningu. Niedozwolone były potwierdzona nadwrażliwość na dowolny składnik FVIII lub białka chomika oraz wystąpienie epizodu krwawienia zagrażającego życiu, przebyte poważnego zabiegu chirurgicznego (z ang. *major surgery*, wg WFH to zabieg wymagający > 5 dni wspomaganego utrzymania hemostazy), zabiegu ortopedycznego do 3 miesięcy przed 1 dniem badania. W czasie skryningu poddawano ocenie zdolność pacjentów lub ich prawnych opiekunów do przestrzegania wyznaczonych w badaniu procedur.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII <1% normy • Wcześniejsze leczenie FVIII, >50 EDs przed włączeniem do badania • Wiek <12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII <1% normy • Wcześniejsze leczenie pdFVIII lub rFVIII, >150 EDs przed włączeniem do badania • <u>I i II etap badania</u>: mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat • <u>III etap badania</u>: mężczyźni w wieku od 12 do 65 lat
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych pierwszego stopnia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych pierwszego stopnia) • Niewydolność nerek lub wątroby potwierdzone laboratoryjnie • Immunosupresja (w tym mała liczba CD4 u pacjentów HIV-dodatnich) • Stosowanie ocenianego produktu leczniczego w okresie do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu • Brak możliwości ze strony pacjenta przyjmowania leczenia w warunkach domowych • Podanie krioprecypitatu, pełnej krwi lub osocza do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu • Potwierdzona nadwrażliwość na dowolny składnik FVIII lub białka chomika • Potwierdzone wrodzone lub nabyte zaburzenie krzepnięcia inne niż wrodzony niedobór FVIII • Liczba płytek krwi < 100 000/μl w czasie skryningu • Stosowanie leków immunomodulacyjnych IV, takich jak immunoglobuliny, czy kortykosteroidy • Aktywność AspAT lub AlAT > 5 \times GGN w czasie skryningu • Stężenie kreatyniny > 2 \times GGN normy w czasie skryningu • Dowody zakrzepicy (w tym zakrzepicy żył głębokich), udaru mózgu, zatorowości tętnicy płucnej, zawału serca, zatoru tętniczego do 3 mies. przed 1 dniem badania • Epizod krwawienia zagrażający życiu, poważny zabieg chirurgiczny (ang. <i>major surgery</i>), zabieg ortopedyczny do 3 mies. przed 1 dniem badania • Dowiedziona niezdolność lub niechęć do przestrzegania procedur badania • Zatrudnienie w miejscu prowadzenia badań lub bycie małżonkiem/partnerem/krewnym pracownika badawczego lub dowolnego członka zespołu badawczego • Wcześniejsza rekrutacja lub uczestnictwo w aktualnie trwającym badaniu • Stan umysłu świadczący o tym, że podmiot (lub prawny opiekun osoby mającej przystąpić do badania), nie jest w stanie zrozumieć charakteru, zakresu i konsekwencji badania • Dowolna choroba mogąca wpływać na ocenę produktu leczniczego ocenianego w badaniu

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach uczestniczyło ogółem 258 chorych na HA, w tym 98 dzieci – 84 w badaniu *Stasyshyn 2017* i 14 w *Mahlangu 2016*. W badaniu *Stasyshyn 2017* mediana wieku włączonych dzieci wyniosła 7 lat (zakres: 1-11). W próbie *Mahlangu 2016*, włączającej dzieci i dorosłych, mediana wieku populacji ogólnej wyniosła 29,5 lat (zakres: 12-64). – mediana wieku chorych przydzielonych do leczenia doraźnego wyniosła 39,0 lat (zakres: 23-64), natomiast do leczenia profilaktycznego – 28,0 lat (zakres: 12-58). Leczenie doraźne otrzymywali tylko dorośli pacjenci (N = 27), a profilaktykę otrzymywało 14 (9,6%) nastolatków i 132 (90,4%) dorosłych. Z uwagi na brak większej liczby badań oceniających lonoctocog alfa – interwencję stanowiącą przedmiot oceny niniejszego raportu – przedstawiono wyniki dla całej populacji, również podgrupy dorosłych pacjentów.

Ze względu na fakt oceny tylko dzieci, w badaniu *Stasyshyn 2017* uczestniczyli chorzy o znacznie mniejszej masie ciała, mediana 25 kg (zakres: 10,0-87,5), niż w próbie *Mahlangu 2016*, w której średnia masa ciała włączonej populacji wyniosła 74,6 kg.

W obydwu badaniach uczestniczyli pacjenci w większości rasy białej (ok. 70%) lub azjatyckiej (20-30%). W badaniu *Mahlangu 2016* dodatkowo uczestniczyło 7,5% chorych rasy czarnej.

Szczegółową charakterystykę wyjściową ocenianej populacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*; lonoctocog alfa.

Charakterystyka	Stasyshyn 2017			Mahlangu 2016			
	<6 lat, N=35	≥6 do <12 lat, N=49	Wszyscy, N=84	Leczenie doraź- ne, N=27	Leczenie profi- laktyczne, N=146	Wszyscy, N=174	
Wiek [lata]	Mediana (zakres),	4,0 (1-5),	9,0 (6-11),	7,0 (1-11),	39,0 (23-64), ≥12 do <18 lat: 0 ≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)	28,0 (12-58), ≥12 do <18 lat: 14 (9,6%) ≥18 do ≤65 lat: 132 (90,4%)	29,5 (12-64) ≥12 do <18 lat: 14 (8,0%) ≥18 do ≤65 lat: 160 (92,0%)
	(IQR)	(2; 5)	(7; 11)	(4; 9)	bd.	bd.	bd.
Masa ciała [kg]	Mediana (zakres),	16,00 (10,0-26,2),	32,00 (18,7-87,5),	25,00 (10,0-87,5),	Średnia: 78,1 (SD: 15,63)	Średnia: 74,0 (SD: 17,26)	Średnia: 74,6 (SD: 16,99)
	(IQR)	(13,7; 19,6)	(26,3; 40,0)	(16,9; 34,9)	bd.	bd.	bd.
BMI [kg/m ²]	Mediana (zakres),	15,63 (13,4-20,0),	17,60 (11,9-29,6),	16,80 (11,9-29,6),	Średnia: 25,2 (SD: 4,07)	Średnia: 24,1 (SD: 4,82),	Średnia: 24,3 (SD: 4,70)
	(IQR)	(14,5; 17,0)	(16,1; 20,6)	(14,8; 18,9)	bd.	bd.	bd.
Rasa, n (%)	azjatycka	9 (25,7%)	13 (26,5%)	22 (26,2%)	1 (3,7)	30 (20,5%)	31 (17,8%)

Charakterystyka	Stasyshyn 2017			Mahlangu 2016			
	<6 lat, N=35	≥6 do <12 lat, N=49	Wszyscy, N=84	Leczenie doraż- ne, N=27	Leczenie profi- laktyczne, N=146	Wszyscy, N=174	
biała	25 (71,4%)	36 (73,5%)	61 (72,6%)	23 (85,2%)	102 (69,9%)	126 (72,4%)	
czarna lub afroamerykańska	bd.	bd.	bd.	3 (11,1%)	11 (7,5%)	14 (8,0%)	
inne	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	3 (2,1%)	3 (1,7%)	
Grupa etniczna, n (%)	Latynoska	1 (2,9%)	1 (2,0%)	2 (2,4%)	2 (7,4%)	10 (6,8%)	12 (6,9%)
	Inni	33 (94,3%)	48 (98,0%)	81 (96,4%)	25 (92,6%)	135 (92,5%)	161 (92,5%)
	Brak danych	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* stanowił lonoctocog alfa (produkt Afstyła), podawany we wlewie dożylnym. Chorzy otrzymywali lek w ramach profilaktyki krwawień oraz leczenia doraźnego (ang. *on demand*). W badaniu *Stasyshyn 2017* przeważająca większość chorych otrzymywała profilaktykę pierwotną (jedynie 3 [3,4%] było leczonych w ramach postępowania doraźnego, wszyscy z grupy dzieci starszych), natomiast w *Mahlangu 2016* postępowanie doraźne stosowano u 27 pacjentów [15,6%], wszyscy z grupy dorosłych. Ponadto w badaniu *Mahlangu 2016* ocenie poddano efektywność okołozabiegowego podania lonoctocog alfa w przypadku chorych wymagających zabiegów chirurgicznych. Dawkowanie ustalane było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W przypadku leczenia doraźnego, dawka i częstość podania były zgodne z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* ustalonymi ze względu na miejsce krwawienia oraz jego intensywność.

W grupie chorych przydzielonych do profilaktycznego schematu leczenia preparat podawano co drugi dzień lub 2-3 razy w tygodniu w dawce 15-50 IU/kg oraz 20-40 IU/kg, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. Lek podawany był samodzielnie przez pacjenta lub przez lekarza. W razie konieczności dawka oraz częstość podania leku mogły ulec modyfikacji, jednak zamiana (*switching*) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.

Lonoctocog alfa – produkt Afstyła to rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi powstały w wyniku kowalencyjnej fuzji lekkiego i ciężkiego łańcucha polipeptydowego czynnika VIII w jeden polipeptydowy, pozbawiony domeny B. Aktywowany przez trombinę jest nierozróżnialny od aktywowanego, endogennego czynnika VIII. Konstrukcja jednołańcuchowa w porównaniu do dwułańcuchowej skutkuje większą stabilnością i jednorodnością leku, co wpływa na wzmocnienie wiązania (powinowactwa) między czynnikiem VIII a czynnikiem Von Willebranda (VWF), co uważane jest za zjawisko minimalizujące ryzyko powstawania inhibitorów (VWF zapobiega przejęciu FVIII przez APC, komórki prezentujące antygen). Poprawę parametrów farmakokinetycznych uzyskano dzięki skróconemu (pozbawionemu domeny B) łańcuchowi.

Szczegółowy opis procedur zastosowanych w badaniach, w tym związanych z pomiarem parametrów farmakokinetycznych (PK), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyła); badania Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016.

Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016
Schemat leczenia profilaktycznego: lonoctocog alfa (produkt Afstyła)	
<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień albo 2 lub 3 dni w tygodniu lub na podstawie wcześniejszego schematu leczenia lub dostępnych danych farmakokinetycznych (FK). dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH) 	<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień albo od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. lub inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia <p><u>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie okołooperacyjne: schemat dawkowania zindywidualizowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH
Schemat leczenia doraźnego: lonoctocog alfa (produkt Afstyła)	
<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH 	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH
Procedury związane z PK	
<ul style="list-style-type: none"> kilkukrotne, rozłożone w czasie, pobranie próbek krwi po uprzednim 4-dniowym okresie wypłukiwania (ang. <i>washout period</i>), bezpośrednio przed i po wlewie leku w dawce 50 IU/kg oraz 1, 5, 10, 24 i 48 godz. po wlewie. <u>W ramach ustalenia początkowej aktywności FVIII w osoczu, próbkę krwi pobierano przed pierwszą dawką leku.</u> W obliczeniach parametrów PK wykorzystywano informacje o: <ul style="list-style-type: none"> dokładnym momencie podania leku i pobrania kolejnych próbek krwi oraz wykonania testów OS i ChS Dawce (na podstawie aktywności leku odpowiadającej danej serii i objętości podanego roztworu) 	<ul style="list-style-type: none"> kilkukrotne, rozłożone w czasie, pobranie próbek krwi, bezpośrednio przed i po wlewie leku w dawce 50 ± 10% IU/kg, następnie po 10- 15 minutach, a potem po 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32, 48, 72, i 96 godz. po wlewie. <u>W ramach ustalenia początkowej aktywności FVIII, próbkę krwi pobierano przed pierwszą dawką leku</u> wyniki pomiarów PK wykonanych u 27 chorych w I etapie badania, opublikowane w <i>Klamroth 2016</i>, przedstawiono w rozdziale 6 u 30 z 64 pacjentów, u których wykonano pomiar PK w momencie rozpoczęcia 3 etapu badania, ponownie oceniano

<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>
- Czasie trwania wlewu	parametry PK po upływie 3 do 6 miesięcy leczenia

Na początku obu badań pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetyki leku, którą wykonywano po pojedynczym podaniu lonoctocogu alfa w dawce 50 IU/kg masy ciała. Próbki krwi pobierano bezpośrednio przed, jak i kilkakrotnie po wlewie leku na początku badania. W próbie *Mahlangu 2016* pomiary PK wykonano w I etapie badania u 27 chorych, których wyniki zostały opublikowane w oddzielnej publikacji *Klamroth 2016* (przedstawiono w rozdziale 6), oraz w III etapie u 64 chorych. Ponadto u 30 z 64 pacjentów ocena PK została wykonana ponownie po upływie 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w 3 etapie badania.

Tabela 12. Dawkowanie lonoctocogu alfa przed i na końcu badania *Mahlangu 2016*.

Dawkowanie	Przed badaniem, N=121	Na końcu badania, N=121
Co 2 dzień	9 (7%)	8 (7%)
3xtydz.	25 (21%)	57 (47%)
2xtydz.	6 (5%)	32 (26%)
Inny schemat	8 (7%)	11 (9%)
Leczenie doraźne	73 (60%)	13 (11%)

5.4 Farmakokinetyka (PK)

Analiza parametrów farmakokinetycznych w obu próbach bazowała na aktywności rFVIII zmierzonej za pomocą testu chromogenego (ang. *chromogenic substrate assay*).

W obu badaniach wartości C_{max} (maksymalne stężenie leku osiągnęte we krwi po podaniu) oraz IR (odzysk przyrostowy) zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII. W próbie *Stasyshyn 2017* korekcję wykonano dla wyników wszystkich chorych, natomiast w próbie *Mahlangu 2016* dla wyników 63 i 29 pacjentów wykonanych odpowiednio na początku i po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

Tabela 13. Analiza farmakokinetyczna; lonoctocog alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	<i>Stasyshyn 2017</i>		Wartość początkowa, N=64	<i>Mahlangu 2016†</i>	
	<6 lat N=20	≥6 do <12 lat N=19		Wartość po 3 do 6 mies., N=30 początkowo	powtórzone
Średnia [CV%]					
C_{max} [IU/dl]	80,2 (20,6%)	83,5 (19,5%)	99,9 (19,9%)	103 (19,3%)	108 (17,2%)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,60 (21,1%)	1,66 (19,7%)	1,85 (21,8%)	1,90 (21,0%)	1,99 (17,7%)

Parametr	Stasyshyn 2017		Wartość początkowa, N=64	Mahlangu 2016†	
	<6 lat N=20	≥6 do <12 lat N=19		Wartość po 3 do 6 mies., N=30	
				początkowo	powtórzone
AUC _(0-last) [IU·h/dl]	1010 (28,4%)	1090 (26,4%)	1780 (34,5%)	1783 (33,3%)	1850 (33,0%)
AUC _(0-inf) [IU·h/dl]	1080 (31,0%)	1170 (26,3%)	1830 (34,9%)	1840 (33,9%)	1880 (34,5%)
t _{1/2} [h]	10,4 (28,7%)	10,2 (19,4%)	14,1 (27,1%)	14,2 (29,0%)	12,9 (29,4%)
CL [ml/h·kg]	5,07 (29,6%)	4,63 (29,5%)	3,15 (38,2%)	3,13 (32,6%)	3,05 (36,0%)
Vss [ml/kg]	71,0 (11,8%)	67,1 (22,3%)	59,5 (23,9%)	60,3 (22,2%)	53,1 (16,4%)
MRT [h]	12,4 (25,0%)	12,3 (16,8%)	20,3 (26,4%)	20,2 (27,8%)	18,9 (28,5%)

† liczba pacjentów u których wykonano analizę IR i C_{max}, dla których dostępne były wyniki PK przed podaniem pierwszej dawki leku (korekcja o dane wyjściowe) wyniosła N=63 w pomiarze na wejściu do badania oraz dla N=29 w powtórzonym pomiarze;

CV – współczynnik zmienności obliczono jako SD podzielone przez wartość średnią; C_{max} – maksymalna aktywność leku, jaka jest osiągnięta we krwi po podaniu; IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*); AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu (z ang. *Area Under the Curve*), AUC_(0-last) czas od zera do ostatniej mierzalnej aktywności leku, AUC_(0-inf) czas z ekstrapolacją od zera do nieskończoności; t_{1/2} – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; Vss – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

W badaniu *Stasyshyn 2017* profil aktywności lonococogu alfa i średnie wartości parametrów farmakokinetycznych były zbliżone w obydwu podgrupach wiekowych dzieci (< 6 lat oraz ≥ 6 do < 12 lat). Średnie wartości klirensu (CL) wyniosły odpowiednio 4,63 i 5,07 ml/h·kg, a okres półtrwania leku (t_{1/2}) 10,4 i 10,2 h w grupie dzieci młodszych i starszych.

W badaniu *Mahlangu 2016* wyniki oceny parametrów PF uzyskane po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia były podobne do wyników z początku badania, co wskazuje na stabilny profil PK leku, niezależny od czasu. Okres półtrwania leku (t_{1/2}) w powtórzonej ocenie wyniósł 12,9 h, odzysk przyrostowy (IR) był równy 1,99 IU/dl, a wartość klirensu – 3,05 ml/kg. Autorzy badania podali, że wartości parametrów PK nie różniły się w podgrupie dzieci (≥ 12 do 18 lat) i dorosłych (≥ 18 lat), jednak dane liczbowe nie zostały przedstawione w publikacji.

5.5 Skuteczność kliniczna

5.5.1 Profilaktyka pierwotna

5.5.1.1 Epizody krwawień

W badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* przedstawiono informacje odnośnie rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), którą obliczano według wzoru: (liczba epizodów/liczba dni obserwacji) pomnożone przez 365,25. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem (obejmuje wszystkie rodzaje epizodów krwawienia), a także ABR dla krwotoków do stawów i krwotoków spontanicznych AsBR (bez wyraźnej przyczyny zewnętrznej). Uzyskane wyniki przedstawiono dla podgrup

wyodrębnionych ze względu na częstość dawkowania w schemacie leczenia profilaktycznego i zestawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 14. Roczna częstość epizodów krwawień; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	Stasyshyn 2017			Mahlangu 2016		
	Ogółem N=80 [^]	3×tydz. N=24 [^]	2×tydz. N=40 [‡]	Ogółem N=146	3×tydz. N=79	2×tydz. N=47
<u>Roczna częstość krwawień (ABR)</u>						
Mediana (IQR)	3,69 (0,00; 7,20)	2,30 (0,0; 11,58)	4,37 (2,31; 7,24)	1,14 (0,0; 4,2)	1,93 (0,0; 4,9)	0,0 (0,0; 3,3)
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	3,11 (5,05)	3,34 (4,26)	3,27 (6,83)
Częstość [†] (95% CI)	5,5 (4,8; 6,3)	5,8 (4,5; 7,4)	6,2 (5,2; 7,4)	2,6 (2,3-2,9)	2,9 (2,5-3,4)	2,4 (1,9-3,0)
<u>Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)</u>						
Mediana (IQR)	0,0 (0,00; 2,20)	0,0 (0,00; 3,03)	0,0 (0,00; 2,08)	0,0 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 1,1)
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	2,10 (4,76)	2,33 (3,87)	2,33 (6,67)
Częstość [†] (95% CI)	1,9 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,9)	1,9 (1,4; 2,6)	1,6 (1,3-1,8)	1,9 (1,6-2,3)	1,3 (1,0-1,8)
<u>Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)</u>						
Mediana (IQR)	1,62 (0,00; 4,87)	0,82 (0,00; 5,32)	1,93 (0,00; 4,61)	bd.	bd.	bd.
Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Częstość [†] (95% CI)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,2; 4,4)	3,8 (3,1; 4,8)	bd.	bd.	bd.

† liczba krwawień/rok obliczona z modelu Poisson'a;

[^] jeden chory został wykluczony ze względu na występowanie inhibitora przed rozpoczęciem leczenia;

[‡] 3 chorym przepisano dawkę spoza zakresu 15-50 IU/kg.

W próbie *Stasyshyn 2017* w całej populacji leczonej profilaktycznie mediana ABR wyniosła 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), a mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 2,20). W przypadku krwawień do stawów, mediana ABR wyniosła 1,62 (IQR: 0,0; 4,87). W badaniu *Mahlangu 2016* mediana ABR w populacji mieszanej leczonej profilaktycznie była około trzykrotnie mniejsza, wyniosła 1,14 (IQR: 0,0; 4,2), a mediana AsBR 0,0 (IQR: 0,0; 2,4). Zgonie z oczekiwaniami wyniki mediany AsBR, parametru najbardziej informatywnego w ocenie skuteczności leczenia (krwawienia te zachodzą bez wyraźnej przyczyny, niezależnie od trybu życia – np. częstości upadków u dzieci w czasie nauki chodzenia lub zabawy, czy wieku chorych) były zbliżone w obu próbach.

W podgrupie 40 chorych w badaniu *Stasyshyn 2017*, u których nie wystąpiła konieczność zmiany dawkowania, ABR wyniosło 2,73. U 5 dzieci wystąpiły ≥ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ale nie wprowadzono dostosowania dawki – mediana ABR u tych dzieci wyniosła 6,94. Dla porównania, u 44 chorych bez dostosowywanej dawki w trakcie badania, u których nie wystąpiły ≥ 2 spontaniczne krwawienia

w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z ≥ 1 dopasowaniem dawki wyniosła 2,48 po dostosowaniu dawki, w porównaniu do ABR = 7,83 przed dopasowaniem dawki. Indywidualne dostosowanie dawki leku umożliwia zmniejszenie częstości krwawień.

Z kolei w próbie *Mahlangu 2016* przedstawiono dane dotyczące odsetka epizodów krwotoków spontanicznych do poszczególnych miejsc: stawów, mięśni i innych obszarów. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie *Mahlangu 2016*.

Miejsce krwawienia	Leczenie profilaktyczne		
	Ogółem, N=146	3xtydz., N=79	2xtydz., N=47
	% wszystkich krwawień spontanicznych [^]		
stawy	147 (94,2%)	104 (97,2%)	39 (95,1%)
mięśnie	11 (7,1%)	7 (6,5%)	3 (7,3%)
inne	12 (7,7%)	8 (7,5%)	1 (2,4%)

[^] w czasie jednego epizodu krwawienia spontanicznego krwotok mógł nastąpić w kilku miejscach jednocześnie, stąd suma odsetków jest różna od 100%.

Spośród krwotoków spontanicznych, największy odsetek epizodów zlokalizowano w stawach – krwawienia do stawów stanowiły ogółem 94,2% wszystkich przypadków, krwawienia do mięśni stanowiły 7,1%, a do innych miejsc 7,7%.

W badaniu *Stasyshyn 2017* wykonano dodatkowo analizę w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek (< 6 lat oraz ≥ 6 do < 12 lat). Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Roczna częstość epizodów krwawień, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku chorych; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie *Stasyshyn 2017*.

Punkt końcowy	Leczenie profilaktyczne	
	<6 lat, N=35	≥ 6 do <12 lat, N=45 [^]
	<u>Roczna częstość krwawień (ABR)</u>	
Mediana (IQR)	2,12 (0,00; 4,54)	5,11 (2,52; 10,50)
Częstość† (95% CI)	3,0 (2,3; 4,0)	7,4 (6,3; 8,6)

<u>Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)</u>		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 3,20)
Częstość [†] (95% CI)	0,9 (0,5; 1,5)	2,6 (2,0; 3,3)
<u>Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)</u>		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,89)	2,31 (0,00; 6,87)
Częstość [†] (95% CI)	1,1 (0,7; 1,8)	4,8 (4,0; 5,8)

[^] jeden chory został wykluczony ze względu na występowanie inhibitora przed rozpoczęciem leczenia;

[†] liczba krwawień w roku obliczona z modelu Poisson'a.

Roczna częstość krwawień (ABR) była ponad dwa razy wyższa w grupie starszych dzieci (mediana 5,11, IQR: 2,52; 10,50) w porównaniu do grupy dzieci poniżej 6 lat (mediana 2,12, IQR: 0,00; 4,54). Podobną różnicę zaobserwowano w medianie rocznej częstości krwawień do stawów, natomiast wyniki odnoszące się do AsBR były zbliżone w obu grupach wiekowych.

5.5.1.2 Zużycie leku

W próbie *Stasyshyn 2017*, spośród 81 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, 43 (53%) zostało przypisanych do schematu dawkowania 2 razy w tygodniu, 25 (31%) do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, a 3 (3,7%) do podawania leku co drugi dzień. Jeden pacjent przydzielony do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu został wykluczony z analizy skuteczności ze względu na obecne niskie miano inhibitora, którego nie zaraportowano poprawnie w czasie skryningu.

W próbie *Mahlangu 2016*, 79 z 146 (54%) chorych leczonych profilaktycznie zostało przypisanych do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, 47 (32%) 2 razy w tygodniu, 9 (6%) co drugi dzień oraz 11 (8%) do innego schematu. Mediana pojedynczej dawki u pacjenta leczonego w schemacie 3 razy w tygodniu wyniosła 30 IU/kg a w schemacie 2 razy w tygodniu: 35 IU/kg.

Tabela 17. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=81	<i>Mahlangu 2016</i> , N=146
Roczne zużycie leku/osobę (wszystkie schematy leczenia profilaktycznego)	Mediana: 4109 IU/kg średnia: 4312 (SD: 1491) IU/kg	Mediana: 4283 IU/kg średnia: 4494 (SD: 1778,17) IU/kg
Mediana pojedynczej dawki (IQR) [IU/kg]	schemat 3xtydz.	30 (IQR: 26; 38), N=79 (54%)
	schemat 2xtydz.	35,5 (zakres: 20-50), N=43 (53%)
		35 (IQR: 30; 41), N=47 (32%)

Parametr	Stasyshyn 2017, N=81		Mahlangu 2016, N=146	
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	39,5%	41,7%	bd.	bd.

Zarówno roczne zużycie leku na pacjenta jak i wartość pojedynczej dawki na kilogram masy ciała były bardzo zbliżone w populacji dzieci (*Stasyshyn 2017*) i populacji mieszanej dzieci i dorosłych (*Mahlangu 2016*). Mediana rocznego zużycia leku na osobę wyniosła 4109 IU/kg w badaniu *Stasyshyn 2017* i 4283 IU/kg – w badaniu *Mahlangu 2016*. Również mediana pojedynczej dawki, dla tego samego schematu dawkowania, była podobna w obu badaniach; u pacjentów otrzymujących lek 3 razy w tygodniu mediana wyniosła 32 i 30 IU/kg odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*, a u chorych otrzymujących lek 2 razy w tygodniu – odpowiednio mediana równa 35,5 i 35 IU/kg.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat dawkowania lonoctocogu alfa przed rozpoczęciem oraz na końcu badania w ramach leczenia profilaktycznego.

Tabela 18. Dawkowanie lonoctocogu alfa; chorzy leczeni profilaktycznie; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Dawkowanie	Stasyshyn 2017, N=48†		Mahlangu 2016, N=48^	
	przed badaniem	na końcu badania	przed badaniem	na końcu badania
co 2 dzień	5 (10%*)	1 (2%*)	9 (19%)	4 (8%)
3×tydz.	27 (56%*)	19 (40%*)	25 (52%)	18 (38%)
2×tydz.	10 (21%*)	22 (46%*)	6 (12%)	17 (35%)
Inne	6 (13%*)	6 (13%*)	8 (17%)	9 (19%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† spośród 84 chorych włączonych do badania, 60 otrzymywało leczenie profilaktyczne przed badaniem, dane na temat stosowanego schematu profilaktyki dostępne były dla N=48 chorych;

^ spośród N=146 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, dane na temat schematu leczenia profilaktycznego przed rozpoczęciem badania oraz na jego końcu dostępne były dla N=48 chorych.

W obu próbach zaobserwowano tendencję do zmniejszania się częstości podawania leku, tzn. zmniejszenie odsetka chorych leczonych co 2 dzień i 3 razy w tygodniu oraz zwiększenie odsetka chorych, u których lek podawano 2 razy w tygodniu. Wśród chorych z dostępnymi danymi na temat schematu leczenia profilaktycznego sprzed rozpoczęcia badania *Stasyshyn 2017* i na jego końcu u 35,4% (17/48) stwierdzono zmniejszenie częstości podawania produktu Afstyła. W badaniu *Mahlangu 2016* nie przedstawiono informacji o odsetku chorych, u których zmniejszono częstość podawania leku.

5.5.2 Leczenie doraźne (*on demand*)

5.5.2.1 Epizody krwawień

W badaniu *Mahlangu 2016* przedstawiono również wyniki rocznej częstości krwawień w podgrupie wyłączenie dorosłych chorych leczonych doraźnie. Mediana pojedynczej dawki wyniosła 30 (IQR: 25; 40) IU/kg. Dane te zawiera poniższa tabela.

Tabela 19. Roczna częstość epizodów krwawień; lonoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie *Mahlangu 2016*.

Parametr		Mahlangu 2016
		N=27
Dawka	Mediana (IQR)	30 (25; 40)
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	19,64 (6,2; 46,5)
	Średnia (SD)	31,14 (35,56)
	Częstość† (95% CI)	24,9 (23,0; 27,0)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	11,73 (2,8; 36,5)
	Średnia (SD)	24,84 (33,84)
	Częstość† (95% CI)	19,5 (17,8; 21,3)
Miejsce spontanicznych krwawień, n zdarzeń (%)	stawy	419 (91,1%)
	mięśnie	55 (12,0%)
	inne	57 (12,4%)

† liczba krwawień w roku obliczona z modelu Poisson'a.

Mediana rocznej częstości krwawień u chorych leczonych doraźnie wyniosła 19,64 (IQR: 6,2; 46,5) i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$) większa niż ABR w podgrupie chorych leczonych profilaktycznie (1,14). Podobnie, roczna częstość spontanicznych krwawień u chorych leczonych doraźnie była istotnie statystycznie większa, mediana 11,73 (IQR: 2,8; 36,5), niż u pacjentów ze schematu leczenia profilaktycznego (mediana AsBR = 0,0). Podobnie jak u chorych leczonych profilaktycznie, najczęściej obserwowano spontaniczne krwawienia do stawów (91,1% wszystkich krwawień), a krwawienia do mięśni lub innych części ciała raportowano z podobną częstością, w obu przypadkach stanowiły ok 12% wszystkich krwawień.

5.5.2.2 Zużycie leku

W obydwu badaniach przedstawiono informacje na temat dawki lonoctocogu alfa koniecznej do podania celem zatrzymania krwawienia. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie dorażne; badanie *Mahlangu 2016*.

Parametr	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>
	347 epizody krwawienia [^]	848 epizodów krwawienia
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	mediana 27,6 (zakres: 16-282)	mediana 34,7 średnia 45,4
Dawka w pojedynczym wlewie [IU/kg]	mediana 27,3 (zakres: 16-76)	mediana 31,7 średnia 32,0

[^] całkowita liczba epizodów krwawienia w grupach leczonych profilaktycznie i doraźnie.

Mediana skumulowanej dawki koniecznej do zatrzymania pojedynczego krwawienia w badaniu *Stasyshyn 2017* wyniosła 27,6 IU/kg (zakres: 16-282) i była podobna do dawki stosowanej w pojedynczym wlewie leku – mediana 27,3 IU/kg (zakres: 16-76). W badaniu *Mahlangu 2016* skumulowana dawka konieczna do zatrzymania krwawienia była większa, mediana wyniosła 34,7 IU/kg. Większa była również mediana dawki zastosowanej w pojedynczym wlewie – 31,7 IU/kg. Autorzy badania *Mahlangu 2016* podali, że wielkość dawki użyta do uzyskania hemostazy po pojedynczym podaniu leku nie była większa niż wielkość łącznej dawki użytej do zatrzymania krwawienia wymagającego większej liczby podań leku.

5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

W próbie *Stasyshyn 2017* leczeniu poddano łącznie 347 epizodów krwawienia, w tym 132 (38,04%) wystąpiło u chorych z ramienia leczenia dorażnego oraz 215 (61,96%) u 80 chorych z ramienia leczenia profilaktycznego. W drugiej próbie – *Mahlangu 2016* – leczono łącznie 848 epizodów krwawienia, spośród których 590 (69,58%) wystąpiło u 27 pacjentów leczonych doraźnie, a 258 (30,42%) u 146 pacjentów ze schematu leczenia profilaktycznego.

Skuteczność hemostatyczną subiektywnie oceniali lekarze przy pomocy czterostopniowej skali:

- **odpowiedź bardzo dobra** – jednoznaczne ustąpienie bólu i/lub poprawa obiektywnych objawów krwawienia (opuchlizna, tkliwość i/lub zwiększony zakres ruchu w przypadku krwotoku mięśniowo-szkieletowego) w okresie około 8h od pierwszego wlewu leku, bez konieczności stosowania kolejnych dawek w celu powstrzymania krwawienia;
- **odpowiedź dobra** – jednoznaczne ustąpienie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w okresie około 8h od pierwszego wlewu leku, ale z koniecznością podania kolejnej dawki w celu całkowitego powstrzymania krwawienia;

- **odpowieź umiarkowania** – prawdopodobny korzystny efekt, lub zaobserwowana lekka poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszego wlewu leku, ale z koniecznością podania więcej niż 2 kolejnych dawek w celu uzyskania hemostazy;
- **odpowieź słaba lub jej brak** – brak poprawy, lub pogorszenie objawów krwawienia po pierwszym wlewie leku, z koniecznością zastosowania innych produktów FVIII, krioprecypitatu lub osocza, w celu uzyskania hemostazy.

Za **powodzenie leczenia** epizodu krwawienia uznawano uzyskanie odpowiedzi bardzo dobrej oraz dobrej.

Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ocena skuteczności lonoctocogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Oceniany parametr	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>	
	Liczba zdarzeń (%)	Liczba zdarzeń (%)	Mediana dawki [IU/kg]
Liczba krwawień leczonych lonoctocogiem alfa	347	848	34,7
Liczba krwawień ocenionych przez lekarza	347 (100%)	835 (100%)	34,7
Ocena skuteczności hemostatycznej			
Powodzenie leczenia	96,3%*	93,8%*	N/A
Odpowiedź	bardzo dobra	296 (85,3%)	603 (72,2%)
	dobra	38 (11,0%)	180 (21,6%)
	umiarkowana	12 (3,5%)	52 (6,2%)
	słaba/brak odpowiedzi	1 (0,3%)	0 (0%)
Liczba wlewów koniecznych do zatrzymania krwawienia			
1	298 (85,9%)	686 (80,9%)	31,2 [^]
2	34 (9,8%)	107 (12,6%)	35,6 [^]
3	8 (2,3%)	bd.	bd.
>3	7 (2,0%)	55 (6,5%)	37,6 [^]

[^] dotyczy pierwszej infuzji IV.

W obydwu badaniach w przeważającej większości epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną lonoctocogu alfa oceniono jako bardzo dobrą, 85,3% i 72,2% odpowiednio w *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. Dobrą skuteczność hemostatyczną stwierdzono odpowiednio dla 11,0% i 21,6% przypadków. W badaniu *Stasyshyn 2017* jedną odpowiedź hemostatyczną oceniono jako słabą (lub jej brak), natomiast w badaniu

Mahlangu 2016 nie stwierdzono takich przypadków. Powodzenie leczenia (odpowiedź bardzo dobra lub dobra) stwierdzono w ponad 90% przypadków wszystkich krwawień w obu badaniach.

Zdecydowaną większość epizodów krwawienia (> 80%), zatrzymano po podaniu pojedynczej dawki leku – 85,9% w badaniu *Stasyshyn 2017* i 80,9% w badaniu *Mahlangu 2016*, a do zatrzymania około 10% krwawień konieczne było podanie dwóch wlewów leku (odpowiednio 9,8% i 12,6%). Więcej niż 3 wlewy leku należało podać celem zatrzymania 2,0% krwawień w badaniu *Stasyshyn 2017*, w *Mahlangu 2016* odsetek ten wyniósł 6,5% ze wszystkich krwawień.

5.5.4 Podanie okołozabiegowe

Dane dla chorych poddanych zabiegom chirurgicznym dostępne były tylko w badaniu *Mahlangu 2016*. W próbie tej 13 pacjentów miało wykonanych łącznie 16 zabiegów chirurgicznych, wymagających znieczulenia ogólnego, rdzeniowego lub miejscowego. Były to: ekstrakcja zębów mądrości [1], operacja przepukliny brzusznej [1], wymiana stawu łokciowego [1], plastyka stawu łokciowego [1], alloplastyka stawu kolanowego [5], cholecystektomia [1], połączone wydłużanie ścięgna Achillesa i prostowanie palucha prawej nogi [1], obrzezanie [3], operacyjna metoda otwartej repozycji i zespolenia złamania prawej kostki [1] oraz usunięcie tymczasowego zespolenia medycznego z prawej kostki [1].

Skuteczność lonoctocogu alfa w zapobieganiu krwawieniom okołozabiegowym (*perioperative period*) została oceniona przez badaczy przy pomocy czterostopniowej skali:

- **odpowiedź bardzo dobra** – osiągnięcie hemostazy porównywalnej do oczekiwanej w trakcie podobnego zabiegu chirurgicznego u chorych bez niedoboru czynnika VIII, bez zastosowania dodatkowej interwencji mającej na celu jej przywrócenie oraz utrata krwi $\leq 20\%$ ponad normę oczekiwanej utraty krwi w analogicznym zabiegu u chorych bez niedoboru FVIII;
- **odpowiedź dobra** – uzyskanie prawidłowej lub łagodnie odbiegającej od normy hemostazy w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. niewielkie sączenie, wydłużony czas osiągnięcia hemostazy wraz z nieco zwiększoną intensywnością krwawienia w porównaniu z odpowiedzią hemostatyczną u pacjentów bez niedoboru FVIII i bez stosowania dodatkowej interwencji mającej na celu jej przywrócenie); oraz utrata krwi $> 20\%$, ale $\leq 30\%$ ponad normę oczekiwanej utraty krwi w analogicznym zabiegu u chorych bez niedoboru FVIII;

- **odpowieź umiarkowania** – umiarkowanie nieprawidłowa hemostaza w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. umiarkowane krwawienie trudne do zatrzymania) z jednoczesną utratą krwi większą niż w przypadku odpowiedzi dobrej;
- **odpowieź słaba lub jej brak** – ciężka nieprawidłowość hemostazy w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. ciężki krwotok trudny do zatrzymania) i/lub wymagana dodatkowa interwencja innym preparatem FVIII, krioprecypitatem lub osoczem do całkowitego zatrzymania krwawienia.

Uzyskanie odpowiedzi bardzo dobrej lub dobrej traktowano jako powodzenie leczenia okołozabiegowego. Wyniki oceny skuteczności profilaktyki okołozabiegowej zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ocena skuteczności hemostatycznej w profilaktyce okołozabiegowej; lonoctocog alfa; badanie Mahlangu 2016.

Oceniany parametr	Mahlangu 2016	
	Liczba zdarzeń (%)	
Liczba zabiegów chirurgicznych†	16	
Liczba pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym	13	
Zużycie przed- i śródoperacyjne, mediana dawki (zakres) [IU/kg]	89,36 (40,45-108,58)	
Ocena skuteczności hemostatycznej, n zabiegów (%)		
Powodzenie leczenia	16 (100%)*	
Odpowiedź	bardzo dobra	15 (93,75%*)
	dobra	1 (6,25%*)
	umiarkowana	0 (0%)
	słaba/brak odpowiedzi	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zabiegi wykonane przy ogólnym, rdzeniowym lub miejscowym znieczuleniu: ekstrakcja zębów mądrości [1], operacja przepukliny brzusznej [1], wymiana stawu łokciowego [1], plastyka stawu łokciowego [1], alloplastyka stawu kolanowego [5], cholecysektomia [1], połączone wydłużanie ścięgna Achillesa i prostowanie palucha prawej nogi [1], obrzezanie [3], operacyjna metoda otwartej repozycji i zespolenia złamania prawej kostki [1] oraz usunięcie tymczasowego zespolenia medycznego z prawej kostki [1].

Powodzenie leczenia lonoctocogiem alfa stwierdzono we wszystkich przypadkach profilaktycznych podań okołozabiegowych. Skuteczność hemostatyczną w profilaktyce okołozabiegowej badacze ocenili jako bardzo dobrą w przypadku 15 z 16 zabiegów (93,75%) oraz jako dobrą w jednym przypadku (6,25%).

Mediana dawki leku zużytej przed i śródoperacyjnie wyniosła 89,36 (zakres: 40,45-108,58) IU/kg.

5.6 Bezpieczeństwo

W próbach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* analizę bezpieczeństwa wykonano u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę lonoctocogu alfa. W ramach oceny raportowano występujące zdarzenia niepożądane, immunogenność ocenianego leku oraz tolerancję wlewu. Analiza bezpieczeństwa w badaniu *Mahlangu 2016* wykonana była dla całej populacji, bez możliwości wyróżnienia wyników w podgrupie <18 roku życia.

5.6.1 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W próbie *Stasyshyn 2017* podano, że profil AEs/SAEs raportowanych w czasie terapii produktem Afstyła zgodny był z oczekiwanym u dzieci z ciężką hemofilią A oraz zgodny z innymi produktami tej samej klasy.

Wyniki oceny bezpieczeństwa w dwóch próbach zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

AEs	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=84	<i>Mahlangu 2016</i> , N=174
AEs	bd.	121 (69,5%), 325 zdarzeń
TEAEs	64 (76,2%), łącznie 183 AEs Łagodne (<i>mild</i>): 137 (74,9%*) Umiarkowane (<i>moderate</i>): 42 (23,0%*) Poważne (<i>severe</i>): 4 (2,2%*)	113 (64,9%), łącznie 292 zdarzeń Łagodne (<i>mild</i>): 94 (54,0%), 225 zdarzeń Umiarkowane (<i>moderate</i>): 43 (24,7%), 61 zdarzeń Poważne (<i>severe</i>): 5 (2,9%), 6 zdarzeń
Najczęstsze TEAEs	najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, ból głowy, ból stawów (nie podano ich częstości)	≥5% chorych: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 18 (10,3%), 22 zdarzeń ból stawów: 17 (9,8%), 19 zdarzeń ból głowy: 12 (6,9%), 13 zdarzeń
TRAEs	1 (1,2%*) nadwrażliwość o łagodnym nasileniu, nie uznane za ciężkie (<i>non-serious</i>), nie wymagające zmiany dawkowania leku	13 (7,5%), 19 zdarzeń
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,2%*) ból w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem	0 (0%)
SAEs	9 (10,7%*), łącznie 11 zdarzeń u 4 chorych z grupy <6 lat i 5 z grupy ≥6 do <12 lat złamanie ręki, rany szarpane, pourazowe pęknięcie śledziony, zator urzędzenia medycznego, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, bakteremia, zapalenie płuc, niedokrwistość i niestrawność nie związane z leczeniem	8 (4,6%), 10 zdarzeń związane z leczeniem: 1 (0,6%) (nadwrażliwość) nie związane z leczeniem: 7 (4,0%), 9 zdarzeń

AEs	<i>Stasyshyn 2017, N=84</i>	<i>Mahlangu 2016, N=174</i>
Zdarzenia zakrzepowozatorowe	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych badań.

Zdarzenia niepożądane w trakcie badania *Stasyshyn 2017* odnotowano u 76% pacjentów (183 zdarzenia), większość z nich o nasileniu łagodnym (75%) lub umiarkowanym (23%). W badaniu *Mahlangu 2016* TEAEs wystąpiły u mniejszego odsetka chorych – 65% (292 zdarzenia), spośród których 54% miało łagodne nasilenie, a 25% umiarkowane. Poważne (*severe*) zdarzenia niepożądane stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach. Najczęstszymi AEs były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, ból głowy i ból stawów.

W badaniu *Stasyshyn 2017* tylko u jednego chorego (1,2%) odnotowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), była to łagodna nadwrażliwość nie wymagająca zmiany dawkowania leku. W badaniu *Mahlangu 2016* TRAEs wystąpiły u 7,5% chorych (19 zdarzeń u 13 chorych).

AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu *Stasyshyn 2017* – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem.

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok 10% chorych w badaniu *Stasyshyn 2017* i 4,6% chorych w badaniu *Mahlangu 2016*. Tylko jedno zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem (w *Mahlangu 2016*).

Co bardzo istotne, w obydwu badaniach zaznaczono, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowozatorowe.

5.6.2 Ryzyko powstawania inhibitorów

W obydwu badaniach oceniano immunogenność stosowanego leku – lonoctocogu alfa (produkt Afstyła). W trakcie skryningu sprawdzano u chorych obecność inhibitora przeciwko lekowi (dodatni wynik testu stanowił czynnik wykluczający z udziału w badaniach), testy powtarzano następnie w trakcie stosowania leku oraz na końcu badania. Ponadto, w badaniach sprawdzano obecność nieinhibicyjnych przeciwciał przeciwko lekowi (ADA, z ang. *Anti-Drug-Antibodies*) oraz przeciwciał przeciwko białkom jajnika chomika chińskiego (CHO, z ang. *anti-Chinese Hamster Ovary*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Badania	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=84	<i>Mahlangu 2016</i> , N=174
Inhibitory	<p>U żadnego chorego nie rozwinęły się inhibitory dla produktu Afstyła, włączając chorych z ≥ 50 EDs, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 5,6%)</p> <p>Jeden chory włączony do badania z wyjściowo obecnym inhibitorem (miano 3,46 BU/ml), którego miano było błędnie oszacowane w momencie skryningu; po ok. 3 mies. leczenia profilaktycznego nie stwierdzono obecności inhibitora, wynik utrzymał się do końca badania</p>	<p>U żadnego chorego nie zidentyfikowano inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 2,1%)</p> <p>W podgrupie chorych z ≥ 50 EDs częstość inhibitora wyniosła: 0% (95% CI: 0,0%; 3,0%)</p>
Przeciwciała nieinhibycyjne	<p>U 10 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibycyjne ADAs (przeciwciała anty-FVIII IgG i/lub IgM)</p> <p>10 innych pacjentów wytworzyło nie-inhibycyjne ADAs w czasie badania</p> <p>U 19 pacjentów z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibycyjnymi ADAs (z wykluczeniem chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do całej grupy leczenia profilaktycznego (N=80)</p> <p>Chorzy z ADAs, którzy zostali przydzieleni do oceny PK uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych do populacji ogólnej</p> <p>U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania</p>	<p>U 8 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibycyjne przeciwciała (ADAs, immunoglobuliny klasy IgG i/lub IgM), u 7 z nich przeciwciała były obecne do końca badania, a u jednego nie stwierdzono przeciwciał na końcu badania</p> <p>U 4 pacjentów z brakiem przeciwciał na początku badania, stwierdzono obecność IgG i/lub IgM w trakcie badania, na końcu badania przeciwciała były obecne u 2 z nich</p> <p>U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania</p>

W obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonoctocogu alfa. Do badania *Stasyshyn 2017* błędnie włączono 1 chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem, wynik oceny miana inhibitora rFVIII w rzeczywistości wynosił 3,46 BU/ml). Po około 3 miesiącach leczenia profilaktycznego lonoctocogiem alfa uzyskano ujemny wynik testu na obecność inhibitora i taki wynik utrzymał się do końca badania.

Dodatni wynik testu na obecność nieinhibycyjnych ADAs (przeciwciała przeciwko lekowi, z ang. *anti-drug-antibodies*) na początku obydwu badań uzyskało nie więcej niż 10 pacjentów, również nie więcej niż 10 innych pacjentów wytworzyło ADAs w czasie trwania badań.

W badaniu *Stasyshyn 2017* podano, że w podgrupie 19 chorych z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibycyjnymi ADAs (z wykluczeniem pacjenta z obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do wyniku w całej grupie leczenia profilaktycznego (N = 80). Również wyniki pacjentów z obecnymi ADAs, którzy wzięli udział w ocenie PF, uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych jak cała populacja badania.

U żadnego pacjenta w czasie włączenia do obydwu badań oraz w czasie ich trwania nie odnotowano przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO).

5.6.3 Tolerancja wlewu

Ocena tolerancji wlewu lonoctocogu alfa wykonywana była w obydwu badaniach przez samych pacjentów jak i przez lekarzy podczas wizyt kontrolnych. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Tolerancja wlewu leku – ocena badaczy i pacjentów; lonoctocog alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Badanie	Ocena badaczy	Ocena pacjentów
<i>Stasyshyn 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak reakcji w miejscu wlewu (np. rumienia): 99,4% (307/309) wlewów („none”) • Rumień: 2 zdarzenia u 2 pacjentów („well defined”) • Swędzenie, ból i uczucie gorąca (<i>heat severity</i>): 3 (3,6%) pacjentów („very slight”) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,4% (4747/4774) wlewów • Reakcje w miejscu wlewu: 0,56% (27/4774) wlewów, żadna nie była poważna (<i>severe</i>)
<i>Mahlangu 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak reakcji w miejscu wlewu: 552 (99,8%) wlewów • Rumień: u 1 chorego (0,2%), ledwo dostrzegalny („barely perceptible”) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,3% spośród 13 580 wlewów • Bardzo łagodne reakcje: 0,5% wlewów • Łagodne reakcje: 0,15% wlewów • Umiarkowane reakcje: 0,05% wlewów • Brak poważnych (<i>severe</i>) reakcji w miejscu wlewu

Wlewy lonoctocogu alfa były dobrze tolerowane, zarówno w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (badanie *Stasyshyn 2017*), jak i u starszych dzieci (od 12 roku życia) oraz dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*). W ocenie lekarzy prawie 100% wlewów nie towarzyszyło wystąpieniu reakcji niepożądanych w obydwu badaniach. W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

W ocenie pacjentów brak reakcji w miejscu wlewu stwierdzono również dla ponad 99% wlewów w obu badaniach. Żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (*severe*).

Nie odnotowano znaczących różnic w ocenie miejscowej tolerancji badaczy i pacjentów.

6 Lonoctocog alfa (Afstyla) vs octocog alfa (Advate), porównanie farmakokinetyki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne porównujące lonoctocog alfa (produkt Afstyla) z octocogiem alfa (produkt Advate) – *Klamroth 2016*. Celem badania była analiza farmakokinetyki (PK) po podaniu pojedynczej dawki obydwu leków. Zaprezentowano również ocenę bezpieczeństwa.

Poważnym ograniczeniem badania była niezgodność ocenianej populacji (wyłącznie dorośli pacjenci) z kryteriami selekcji zastosowanymi w raporcie (dzieci w wieku < 18 lat), jednak ze względu na ograniczone dane dotyczące oceny produktu Afstyla, zdecydowano się poszerzyć kryteria selekcji i dla lonoctocogu alfa włączano wszystkie badania prowadzone w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A, bez względu na wiek ocenianych pacjentów.

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Klamroth 2016* stanowiło pierwszą część większego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa opisanego w rozdziale 5 – *Mahlangu 2016*. Badanie miało na celu analizę parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leku Afstyla i porównanie ich z oceną PK po podaniu jednej dawki produktu Advate. W badaniu wzięło udział 27 dorosłych chorych na ciężką postać HA, spośród nich 26 włączono do drugiego etapu badania *Mahlangu 2016*.

Była to międzynarodowa próba kliniczna; większość pacjentów włączono w ośrodkach w Niemczech i USA (n=11 i 9), pozostali (n=4 i 3) włączeni zostali we Włoszech i Austrii. Badanie finansowała firma CSL Behring GmbH.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji porównującego lonoctocog alfa z octocogiem alfa *Klamroth 2016*.

Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT /Ocena w skali NOS	Okres obserwacji	Liczba chorych	Analiza	Liczba ośrodków	Sponsor
prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną	IIC / D****; C**, E***	ocena PK po pojedynczym podaniu leku	27	PK, bezpieczeństwo	wieloośrodkowe, międzynarodowe	CSL Behring GmbH

Do analizy farmakokinetycznej oraz oceny bezpieczeństwa włączono wszystkich 27 chorych.

Tabela 27. Przepływ chorych w badaniu *Klamroth 2016*; lonoctocog alfa vs octocog alfa.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Klamroth 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> Włączenie do badania: N=27 Włączenie do analizy PK i bezpieczeństwa: N=27 (100%)

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Klamroth 2016* włączano dorosłych mężczyzn chorych na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność czynnika VIII < 1% normy. Chorzy musieli być wcześniej leczeni produktem zawierającym czynnik VIII przez przynajmniej 150 dni ekspozycji. Chorzy, u których wykryto obecność inhibitora byli wykluczani z badania.

Tabela 28. Kryteria selekcji w badaniu bez randomizacji *Klamroth 2016*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Klamroth 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII <1% normy wiek: 12-65 lat wcześniej leczeni czynnikiem VIII, ≥ 150 EDs 	<ul style="list-style-type: none"> obecność inhibitora

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 27 chorych na ciężką postać hemofilii A, o średnim wieku wynoszącym 35,4 lat (zakres: 19-60). Średnia masa ciała ocenianych pacjentów wynosiła 77,86 kg (zakres: 59-100), a średnia wartość BMI 24,71 kg/m² (zakres: 18,7-30). Ponad 90% włączonych pacjentów stanowili chorzy rasy kaukaskiej, włączono dwóch (7,4%) Afro-Amerykanów. Wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni produktami zawierającymi FVIII, około połowa otrzymywała lek doraźnie w przypadku krwawienia, a pozostali stosowali leczenie profilaktyczne.

Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *Klamroth 2016*.

Badanie	Średni wiek (zakres) [lata]	Średnia masa ciała (zakres) [kg]	Średnie BMI (zakres) [kg/m ²]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)
Klamroth 2016, N=27	35,4 (19-60)	77,86 (59-100)	24,71 (18,7-30)	biała: 25 (92,6%) Afroamerykanie: 2 (7,4%)	dorażne: 13 (48,1%) profilaktyka: 14 (51,9%)

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Klamroth 2016* wykonywano analizę farmakokinetyczną dwóch leków rekombinowanych FVIII – octocogu alfa (produkt Advate) i lonoctocogu alfa (produkt Afstyla). Chorzy włączeni do badania po 4-dniowym okresie wypłukiwania otrzymywali pojedynczy wlew dożylny produktu Advate w dawce 50 IU/kg. Następnie, po ponownym przynajmniej 4-dniowym okresie wypłukiwania, pacjenci otrzymywali produkt Afstyla – również 50 IU/kg w pojedynczym wlewie dożylnym. Bezpośrednio przed podaniem obydwu leków, oraz w określonym czasie po podaniu (do 72 godzin) pobierano próbki krwi do oceny parametrów farmakokinetycznych. Po zakończeniu tego etapu badania, chorzy kontynuowali leczenie produktem Afstyla w dalszej części badania, opisanego w rozdziale 5 (*Mahlangu 2016*).

Tabela 30. Opis interwencji ocenianej w badaniu *Klamroth 2016*; lonoctocog alfa vs octocog alfa.

Badanie	Okres wypłukiwania (<i>washout</i>)	Interwencja pierwsza	Okres wypłukiwania (<i>washout</i>)	Interwencja druga	Włączenie do drugiego etapu badania
<i>Klamroth 2016</i> , N=27	4 dni	octocog alfa, produkt Advate, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	≥4 dni	lonoctocog alfa, produkt Afstyla, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	N=26 (96,3%*)
próbki krwi pobierane bezpośrednio przed podaniem leku i 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 48 i 72 h po podaniu leku					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.4 Farmakokinetyka (PK)

Analiza parametrów farmakokinetycznych bazowała na aktywności czynnika VIII zmierzonej za pomocą testu chromogennego w centralnym laboratorium. Wartości poszczególnych parametrów zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII, indywidualne dla każdego pacjenta. Mimo iż wszyscy włączeni pacjenci mieli aktywność FVIII < 1% normy, resztkowe aktywności FVIII z poprzednich podań leków przed badaniem mogły spowodować nieoczekiwanie wysoką aktywność FVIII przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej korekty (*overcorrection*), ocenę niektórych parametrów należy interpretować przy użyciu wartości nieskorygowanych o wyniki początkowe – AUC, $t_{1/2}$, CL, V_{ss} i MRT. Parametry PK uzyskane głównie z wcze-

snych punktów czasowych – C_{max} , IR – najlepiej odzwierciedlają wartości skorygowane względem wartości początkowych. Wyniki oceny farmakokinetycznej zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 31. Ocena parametrów farmakokinetycznych, z uwzględnieniem korekcji i bez; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie Klamroth 2016.

Parametr	Analiza z uwzględnieniem korekcji			Analiza bez uwzględnienia korekcji		
	Afstyla, N=27	Advate, N=27	p	Afstyla, N=27	Advate, N=27	p
IR, średnia (SD) [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,24 (0,36)	2,32 (0,38)	p=0,3002	2,25 (0,36)	2,35 (0,37)	p=0,2210
C_{max} , średnia (SD) [IU/dl]	113 (17,4)	116 (18,1)	p=0,4093	114 (17,2)	118 (17,6)	p=0,3044
T_{max} , mediana (zakres) [h]	0,68 (0,47–1,25)	0,58 (0,45–0,80)	p=0,0014	0,68 (0,47–1,25)	0,58 (0,45–0,80)	p=0,0014
$AUC_{(0-last)}$, średnia (SD) [IU·h/dl]	1950 (562)	1390 (455)	p<0,0001	2000 (581)	1490 (504)	p<0,0001
$AUC_{(0-inf)}$, średnia (SD) [IU·h/dl]	2030 (621)	1440 (484)	p<0,0001	2090 (650)	1550 (552)	p<0,0001
$t_{1/2}$, średnia (SD) [h]	14,0 (3,4)	11,6 (3,6)	p=0,0004	14,5 (3,8)	13,3 (4,4)	p=0,0013
CL, średnia (SD) [ml/h·kg]	2,69 (0,81)	3,91 (1,38)	p<0,0001	2,64 (0,85)	3,68 (1,41)	p<0,0001
MRT, średnia (SD) [h]	19,6 (4,9)	15,5 (4,7)	p<0,0001	20,4 (5,5)	17,1 (5,6)	p<0,0001
V_{ss} , średnia (SD) [ml/kg]	49,6 (7,5)	55,8 (11,8)	p=0,0028	50,0 (7,5)	57,1 (11,2)	p=0,0005

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*); C_{max} – maksymalna aktywność leku, jaka jest osiągnięta we krwi po podaniu; T_{max} – czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu (z ang. *Area Under the Curve*), $AUC_{(0-last)}$ czas od zera do momentu ostatniej mierzalnej aktywności leku, $AUC_{(0-inf)}$ czas z ekstrapolacją od zera do nieskończoności; $t_{1/2}$ – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

W przypadku odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obydwoma lekami, zarówno w analizie uwzględniającej korekcję na wartości początkowe, jak i w analizie bez korekcji. Średnie wartości po podaniu produktu Advate i Afstyla wyniosły odpowiednio 2,32 i 2,24 (IU/dl)/(IU/kg) (analiza z uwzględnieniem korekcji). Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika VIII chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Uzyskanie podobnych wartości dla obu produktów leczniczych oznacza, że leki te mogą osiągać podobną skuteczność po podaniu podobnej wielkości dawek. Również maksymalna aktywność leku nie wykazywała znamienych różnic między lekami (w obydwu analizach) – średnie

wartości C_{max} wyniosły 116 i 113 IU/dl, odpowiednio dla produktu Advate i Afstyla (analiza z uwzględnieniem korekcji).

Produkt Afstyla charakteryzował się dłuższym okresem półtrwania niż produkt Advate (średnie wartości $t_{1/2}$ wyniosły odpowiednio 14,5 vs 13,3 h, $p = 0,0013$; analiza bez korekcji), mniejszym klirensiem (średnia wartość CL odpowiednio 2,64 vs 3,68 ml/h·kg, $p < 0,0001$), dłuższym średnim czasem obecności leku w organizmie (średnia wartość MRT odpowiednio 20,4 vs 17,1 h, $p < 0,0001$) i większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu (średnie $AUC_{(0-inf)}$ odpowiednio 2090 vs 1550 IU·h/dl, $p < 0,0001$).

Produkt Afstyla wykazywał lepszy profil farmakokinetyczny w porównaniu do produktu Advate.

Autorzy badania zaznaczyli, że w trakcie oceny PK żaden chory nie otrzymywał leczenia przeciwkrwotocznego. Nie stwierdzono również poważnego naruszenia protokołu, który mógłby zaburzać wyniki oceny PK.

6.5 Bezpieczeństwo

6.5.1 Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *Klamroth 2016* podali, że dożylnie wlewy lonoctocogu alfa i octocogu alfa były dobrze tolerowane. Nie wystąpiły żadne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, a wszystkie obserwowane AEs ustąpiły samoistnie. Wszystkie raportowane AEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były typowe dla populacji chorych z ciężką postacią hemofilii A. Jedynym AEs uznanym za związane z leczeniem było łagodne uogólnione uczucie gorąca.

W trakcie leczenia produktem Afstyla u jednego chorego wystąpiło spontaniczne krwawienie (krwionoś), który nie wymagał dodatkowego leczenia. Odnotowano również jeden przypadek krwawienia z nosa, który ustąpił po 15 minutach przed podaniem produktu Advate.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie *Klamroth 2016*.

AEs	Ocena w trakcie badania <i>Klamroth 2016</i>	
	produkt Advate, N=27	produkt Afstyla, N=27
AEs	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> • ból pleców i ból mięśniowo-szkieletowy, odpowiednio o nasileniu łagodnym i umiarkowanym • nie związane z leczeniem 	2 (7,4%*) <ul style="list-style-type: none"> • ból zęba, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem • uogólnione uczucie gorąca, o łagodnym nasileniu, związany z leczeniem
Wszystkie AEs ustąpiły		
SAEs	0 (0%)	0 (0%)
Oznaki parametrów życiowych	Nie stwierdzono nieprawidłowości	
Krwawienie	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> • spontaniczne krwawienie: krwimocz nie wymagający dodatkowego leczenia 	1 (3,7%*) <ul style="list-style-type: none"> • krwawienie z nosa, trwające 15 minut, nie wymagające leczenia, ustąpiło przed podaniem octocogu alfa

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.5.2 Ryzyko powstawania inhibitorów

W trakcie badania *Klamroth 2016* u żadnego pacjenta nie rozwinęły się inhibitory przeciwko czynnikowi VIII ani przeciwciała przeciwko stosowanemu lekom.

Spośród 27 chorych leczonych, 26 włączono do drugiego etapu badania *Mahlangu 2016*, w którym chorzy zostali poddani leczeniu produktem Afstyla. U wszystkich chorych nie stwierdzono rozwoju inhibitora ani przeciwciał przeciwko leкови.

Tabela 33. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa i octocogu alfa; badanie *Klamroth 2016*.

Parametr	Rozwój w trakcie badania <i>Klamroth 2016</i>
Inhibitory	Nie stwierdzono w trakcie badania <i>Klamroth 2016</i> , ani w drugim etapie badanie <i>Mahlangu 2016</i>
Przeciwciała przeciwko leкови	Nie stwierdzono w trakcie badania <i>Klamroth 2016</i> (przeciwko produktowi Afstyla i Advate), ani w drugim etapie badanie <i>Mahlangu 2016</i>

6.5.3 Tolerancja wlewu

W trakcie terapii lonoctocogiem alfa i octocogiem alfa (produkt Afstyla i Advate) w badaniu *Klamroth 2016* nie odnotowano reakcji niepożądanych z miejsca wlewu leków. U żadnego chorego w miejscu po-

dania nie wystąpił rumień, mierzalny obrzęk ani stwardnienie. Pacjenci nie odczuwali swędzenia ani uczucia gorąca w miejscu wlewu leku.

Tabela 34. Tolerancja wlewu leku; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie *Klamroth 2016*.

AEs	Ocena w trakcie badania <i>Klamroth 2016</i>
Reakcje w miejscu wlewu	Nie stwierdzono reakcji niepożądanych w miejscu wlewów obu leków; brak rumienia, swędzenia, bólu, uczucia gorąca, mierzalnego obrzęku ani stwardnienia

7 Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (komparatory)

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 19 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 5 różnych rekombinowanych czynników krzepnięcia w leczeniu ciężkiej hemofilii A. 6 badań przedstawiało informacje na temat produktu Kogenate Bayer (*Giangrande 2002, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS, PAC, ReCARE*), będącego preparatem II generacji, 3 próby odnośnie produktu NovoEight (*guardianTM3, guardianTM1 i guardianTM2*) i 4 badania opisujące produkt Advate (*EPIC, Auerwald 2012, Blanchette 2008 i Tarantino 2004*), które są koncentratami czynnika krzepnięcia VIII III generacji. Ponadto włączono 5 badań przedstawiających dane na temat preparatów IV generacji – 3 próby opisujące produkt Nuwiq (*GENA-03, GENA-13 i NuProtect*) oraz 3 badania, w których chorzy byli leczeni preparatem o przedłużonym działaniu Elocta (*Kids A-LONG, Wang 2018, ASPIRE*).

Prawie wszystkie analizowane badania były prospektywnymi próbami bez randomizacji i grupy kontrolnej (nie porównywano w nich różnych czynników krzepnięcia VIII). Jedynie badania *ReCARE* i *Wang 2018* miały charakter retrospektywny. Próba *JOS* była z kolei badaniem randomizowanym, w którym stosowano produkt Kogenate Bayer lub Kogenate FS w schemacie profilaktyki i podania doraźnego – ponieważ porównanie obu schematów nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, badanie opisano jako prospektywne z wyróżnieniem dwóch podgrup leczenia.

Większość włączonych prób przedstawiały wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych czynników krzepnięcia VIII, a w części z nich dodatkowo zamieszczono wyniki oceny farmakokinetycznej. Tylko w próbie *Barnes 2006* przedstawiono wyłącznie analizę farmakokinetyczną stosowanego leku.

W większości analizowanych badań populację stanowiły dzieci i młodzież (<18 lat). Natomiast w próbach *guardianTM1 i guardianTM2, Wang 2018, Tarantino 2004* oraz *ASPIRE* przedstawiono informacje dla populacji mieszanej (zarówno dzieci i młodzieży, jak i dorosłych) – z badań tych prezentowano jedynie wyniki dotyczące pacjentów w wieku <18 lat.

Badania uwzględnione w analizie nie były liczne – najwięcej pacjentów uwzględniono w próbie *ReCARE* (n=183), a najmniej w badaniu *Wang 2018* (17 chorych z hemofilią A, z czego 15 pacjentów miało <18 lat).

Większość prób, w których podano informacje na temat placówek badawczych, była wieloośrodkowa (w badaniach *guardianTM3*, *guardianTM2*, *GENA-03* i *GENA-13* uwzględniono placówki z Polski) – tylko próbę *Barnes 2006* przeprowadzono w jednym kanadyjskim ośrodku.

Jakość metodologiczną prawie wszystkich prób oceniono na bardzo dobrą (uzyskały 7-8/8 punktów w skali NICE). Jedynie badania *ReCARE*, *Wang 2018*, *EPIC* i *Barnes 2006* otrzymały ocenę dobrą (6/8 punktów w skali NICE) – dwie pierwsze próby otrzymały mniejszą punktację z uwagi na retrospektywny charakter, trzecia z uwagi na brak wyników w warstwach, a ostatnia z racji przeprowadzenia jej w jednym ośrodku badawczym.

Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Metodyka badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyła.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
<i>Giangrande 2002</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	31	średnia EDs: 85 (zakres: 5-272); łącznie 2622 EDs	19 (Europa i Izrael)	Bayer
<i>Barnes 2006</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	6/8	20	do 48 godzin po podaniu	1 (Kanada)	Bayer
<i>Kreuz 2005</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	61	≥2 lata (≥20 EDs) średnia EDs: 797 (SD: 258) mediana EDs: 887 (zakres: 8-1123)	32 (Ameryka Północna i Unia Europejska)	Bayer
<i>JOS (Manco-Johnson 2007)</i>	IVC, inne badanie grupy pacjentów [§]	8/8	65	średni czas udziału pacjentów w badaniu: 49 mies. (zakres: 48-58)	wieloośrodkowe ^{§§}	Bayer
<i>PAC (Zhao 2017)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	30	12 tyg. terapii do- rażnej + 12 tyg. profilaktyki	wieloośrodkowe ^{§§}	Bayer
<i>ReCARE (Li 2017)</i>	IVB, opisowe retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	6/8	183	chorych włączano między 1 grudnia 2007 a 31 maja 2013	12 (Chiny)	Bayer

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
produkt Advate (octocog alfa)						
<i>EPIC (Auerswald 2015)</i>	III C, prospektywne badanie bez randomizacji z historyczną ^{###} grupą kontrolną	6/8	19 (leczeni)	badanie zostało przedwcześnie zakończone ^{††}	bd.	bd.
<i>Auerswald 2012</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	55 (leczeni)	do 75 EDs lub do 3 lat	24 (międzynarodowe) dla n=66 włączonych do badania	Baxter
<i>Blanchette 2008 (Blanchette 2008 i Fischer 2011)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	53	≥50 EDs lub 6 mies.‡	23 (Ameryka Północna i Europa)	Baxter
<i>Tarantino 2004 (Tarantino 2004 i Fischer 2011)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	47 [†]	mediana: 293 (IQR: 261; 336) dni [†]	bd.	bd.
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
<i>guardianTM 3 (Kulkarni 2013)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	63	średnia EDs na lek: 60 (zakres: 20-104) w okresie 4,5 mies. udziału w badaniu	26 (11 krajów, w tym Polska)	Novo Nordisk A/S
<i>guardianTM 1 (Lentz 2013)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	24 [^]	średnia EDs na lek: 85 (zakres: 11-172) w okresie 6 mies. udziału w badaniu ^{^^}	wieloośrodkowe (15 krajów)	Novo Nordisk A/S
<i>guardianTM 2 (Ozelo 2015 i Lentz 2016)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	78 ^{^^^}	451,6 pacjento-lat; 72320 EDs; średnia ekspozycja na pacjenta: 361,6 EDs (dane z <i>Lentz 2016</i>) w okresie >4 lat udziału w badaniu	52 (19 krajów, w tym Polska)	Novo Nordisk A/S
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
<i>GENA-03 (Klukowska 2016)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	59	profilaktyka: średnia EDs na lek 89,8 (SD: 22,3)	15 (7 krajów, w tym Polska)	Octopharma AG
<i>GENA-13 (Klukowska 2018)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	49	mediana: 30,1 (zakres: 9,6-53,2), średnia: 29,4 (SD: 6,9) miesiąca; średnia EDS na lek: 415 (SD: 107), mediana: 424 (zakres: 145-802)	10 (6 krajów, w tym Polska)	Octopharma AG

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>NuProtect</i> (Liesner 2018)	IID, prospektywne, jednoramiennie, badanie eksperymentalne	7/8	66	mediana EDs na lek 43,0 (zakres: 4-120)	25 (14 krajów)	Octopharma AG
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)						
<i>Kids A-LONG</i> (Young 2015)	IID, prospektywne, jednoramiennie, badanie eksperymentalne	7/8	71**	mediana: 6,12* mies.	23 (8 krajów)	bd.
<i>Wang 2018</i>	IVB, opisowe retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, na podstawie rejestru	6/8	17***	średnia EDs 232 (zakres: 133-329) dla wszystkich chorych leczonych FVIII	bd.	bd.
<i>ASPIRE</i> (Nolan 2016)	IID, prospektywne, jednoramiennie, badanie eksperymentalne	7/8	61 [@]	mediana: 23,9 tyg. [#]	bd.	Biogen

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym 69 chorych otrzymało produkt Elocta;

*** w próbie uwzględniono 36 pacjentów, z czego 17 miało hemofilię A (15 z nich było w wieku ≤18 lat);

analiza *interim* – data odcięcia danych 6 stycznia 2014 r.; w podgrupie chorych <6 lat 10,6 tyg., a w podgrupie 6 do <12 lat 28,7 tyg.; od momentu rozpoczęcia badania *Kids A-LONG* do wykonania analizy *interim* chorzy poddani zostali 51,1 skumulowanym tyg. terapii rFVIII Fc (23 [37,7%] chorych otrzymywało leczenie przez ≥1 rok), a mediana skumulowanych EDs na rFVIII Fc wynosiła 103,0 (35 [57,4%] pacjentów miało ≥100 EDs);

w badaniu historyczna grupa kontrolna stanowiła odniesienie dla hipotezy próby – czy zastosowanie analizowanego leczenia spowoduje ≥50% zmniejszenie częstości występowania inhibitora FVIII w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej otrzymującej standardową profilaktykę;

‡ w podgrupie pacjentów z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%) mediana ekspozycji wyniosła 396 (IQR: 260; 455) dni;

\$ próba była badaniem randomizowanym, w którym stosowano produkt Kogenate Bayer lub Kogenate FS w schemacie profilaktyki i postępowania doraźnego; ponieważ porównanie obu schematów nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, badanie opisano jako prospektywne z wyróżnieniem dwóch podgrup leczenia;

\$\$ na podstawie afiliacji autorów publikacji;

^ w niniejszym raporcie z próby opisano jedynie podgrupę pacjentów w wieku 12-17 lat; łącznie w badaniu uwzględniono 150 pacjentów;

^^ dla wszystkich pacjentów (N=150);

^^^ w niniejszym raporcie z próby opisano jedynie podgrupę pacjentów w wieku 12-17 lat; łącznie w badaniu uwzględniono 199 pacjentów (dane dla najdłuższego okresu obserwacji z publikacji *Lentz 2016*);

@ w badaniu uwzględniono również dorosłych pacjentów z badania A-LONG (N=151), ta grupa nie została opisana w niniejszym raporcie;

† dane na podstawie publikacji *Fischer 2011*; przedstawiono informacje na temat pacjentów w wieku 10-17 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%); uwzględniono jedynie dane dla chorych w wieku <18 lat;

†† ponieważ odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora, wskazywał na to, że cel badania (opisany w przypisie ##) nie jest możliwy do osiągnięcia przy założonej liczbie pacjentów, próba została przerwana przedwcześnie.

W większości analizowanych badań podano informacje na temat przepływu pacjentów. Danych takich nie przedstawiono jedynie w próbie *Barnes 2006* (w którym głównym punktem końcowym była ocena farmakokinetyki), *Tarantino 2004*, *NuProtect* oraz *Wang 2018* (która była badaniem retrospektywnym). W zależności od stosowanego czynnika krzepnięcia VIII badania ukończyło: dla **produktu Kogenate Bayer** 66,7-100% pacjentów, dla **produktu Advate** 80-100% chorych, dla **produktu NovoEight** 66-97% pacjentów, dla **produktu Nuwiq** 89,8% i 96% chorych (odpowiednio badania *GENA-13* i *GENA-03*), a dla **produktu Elocta**

94-100% pacjentów (w badaniu *ASPIRE* żaden chory nie przerwał przedwcześnie badania przed przyjętą w publikacji datą odcięcia danych). Tylko w badaniu *EPIC* odsetek chorych kończących próbę był dużo niższy i wyniósł 15,8%, jednak ta niska wartość wynika z tego, że próba została przedwcześnie zakończona. Informacje na temat przyczyn przedwczesnego przerwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej – tylko w dwóch badaniach (*JOS* i *Auerswald 2012*) podano informacje o utracie chorych z obserwacji (*lost to follow-up*) – w obu z obserwacji utracono jednego pacjenta.

Tabela 36. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.

Badanie	Przepływ chorych
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)	
<i>Giangrande 2002</i>	Do badania włączono 31 chorych. 2 (6,5%*) pacjentów nie ukończyło badania – jeden z powodu otrzymania transfuzji krwi, drugi z powodu zmiany miejsca zamieszkania poza obszar monitoringu badania.
<i>Barnes 2006</i>	Do badania włączono 20 pacjentów.
<i>Kreuz 2005</i>	Do badania włączono 61 chorych. Badania nie ukończyło 8 (13,1%*) pacjentów – 2 z powodu zmiany miejsca zamieszkania, 2 z powodu poważnego naruszenia protokołu badania, 1 z powodu zakończenia badania, 1 z uwagi na nie przestrzeganie zaleceń lekarskich (<i>non-compliance</i>), 1 z uwagi na przejście na inny produkt FVIII w terapii ITI i 1 z powodu obecności inhibitora w momencie włączenia (u tego chorego wynik badania na obecność inhibitora poznano dopiero po 4. wlewie – został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa).
<i>JOS</i>	Skryningowi do badania poddano 119 pacjentów, z czego randomizacji poddano 65 chorych. W grupie profilaktyki uwzględniono 32 pacjentów, a w grupie terapii doraźnej 33 chorych. W pierwszej próbie zgodnie z protokołem ukończyło 27 (84,4%*), a w drugiej 22 (66,7%*). Przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu były odpowiednio wysokie miano inhibitora (2 chorych), uszkodzenie stawu (1) oraz wykluczenie z badania (2) oraz krwotoki zagrażające życiu (3 chorych), uszkodzenie stawu (6), wykluczenie z badania (1) i utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i> ; 1).
<i>PAC</i>	Skryningowi poddano 33 chorych, z czego do badania włączono 30 pacjentów. Wszyscy chorzy ukończyli badanie.
<i>ReCARE</i>	Do badania włączono 183 chorych. Wszyscy ukończyli próbę. 183 pacjentów włączono do oceny FAS, natomiast 181 chorych stanowiło populację <i>per-protocol</i> (jeden pacjent otrzymał regularną profilaktykę rFVIII w wieku >18 lat, a drugi otrzymał pierwszą regularną profilaktykę rFVIII w wieku <10 tyg.).
produkt Advate (octocog alfa)	
<i>EPIC</i>	Do badania zrekrutowano 22 chorych, z czego 20 spełniło kryteria włączenia, a 19 otrzymało leczenie. Badanie z powodu jego przedwczesnego zakończenia ukończyło w pełni 3 (15,8%*) chorych. W przypadku pozostałych 16 chorych, którzy nie ukończyli próby, u 8 (42,1%) stwierdzono wystąpienie inhibitora (nie ukończyli oni jednak 6-miesięcznego okresu obserwacji), a 8 bez inhibitora zostało wycofanych z badania z powodu jego przedwczesnego zakończenia.
<i>Auerswald 2012</i>	Do badania włączono 66 pacjentów, z czego leczenie otrzymało 55 (83,3%) chorych - 6 chorych nie przeszło skryningu, 1 został uznany za utraconego z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>) i został wykluczony z badania po niestawieniu się na dwie wizyty kontrolne, 3 zrezygnowało z badania, a 1 został wykluczony przez badacza z uwagi na niskie stężenie hemoglobiny przed włączeniem. 11 (20%*) zakończyło badanie przedwcześnie – 1 z powodu wystąpienia inhibitora, aby mieć możliwość wzięcia udziału w innej próbie międzynarodowej dotyczącej ITI, 1 została wycofana przez badacza z uwagi na podanie innego leczenia niż rAHF-PFM znacznie poza dozwolonymi 28 dniami przed skryningiem, 1 został utracony z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>), 1 został decyzją badacza wykluczony z próby podczas terapii ITI, 1 otrzymał lek przez przypadek, mimo niespełnienia kryteriów skryningu.

Badanie	Przebieg chorych
	gu, a 6 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu z powodów nie związanych ze stosowanym lekiem.
<i>Blanchette 2008</i>	Do badania włączono 53 chorych. Wszyscy ukończyli próbę.
<i>Tarantino 2004</i>	Do badania włączono 111 pacjentów. Na podstawie informacji z publikacji <i>Fischer 2011</i> można stwierdzić, że uwzględniono w nim 47 chorych w wieku 10-17 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%).
produkt NovoEight (turoctocog alfa)	
<i>guardian^{TM3}</i>	Skryningowi w badaniu poddano 69 pacjentów, z czego do próby włączono 65 chorych. Dwóch (3,1%*) pacjentów zostało wycofanych z badania przed ukończeniem pomiarów farmakokinetycznych (nie uwzględniono ich w tej ocenie). Kolejnych trzech pacjentów otrzymało turoctocog alfa, jednak zostało wycofanych z powodu: przyjęcia innego FVIII, niestosowania się do procedur badania oraz wycofania zgody przez rodziców. Badanie ukończyło 60 (92,3%*) chorych.
<i>guardian^{TM1}</i>	Skryningowi w badaniu poddano 172 pacjentów, z czego do próby włączono 150 chorych (pacjentów wykluczono z uwagi na brak dokumentacji odnośnie wcześniej ekspozycji ≥ 150 EDs [13 chorych] oraz innych przyczyn [9 chorych]). Czterech chorych (w tym 1 dziecko) zostało wycofanych z powodu: AEs w postaci łagodnego zmęczenia, przyjęcia innego FVIII, utraty z obserwacji oraz ujawnieniu pozytywnego testu na inhibitor FVIII już po włączeniu do badania. Badanie ukończyło 146 (97,3%*) chorych.
<i>guardian^{TM2}</i>	Z 201 pacjentów poddanych skryningowi leczenie otrzymało 200 (99,5%) chorych. W momencie odjęcia danych w dniu 31 grudnia 2013 r. 68 (33,8%) pacjentów przerwało udział w próbie z powodu: AEs (3 chorych, w tym schizofrenia, krwotok podtwardówkowy, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), braku stosowania się do protokołu badania (2), spełnienia kryteriów wykluczenia (12) oraz innych przyczyn (51, w tym przeniesienie do innego badania klinicznego, leczenie innym czynnikiem koagulacyjnym lub wycofanie zgody na udział w badaniu). Badanie ukończyło 132 (66%*) chorych.^
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)	
<i>GENA-03</i>	Do oceny farmakokinetyki włączono 26 chorych. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki włączono 59 chorych. Próbę ukończyło 57 (96,6%) chorych – dwóch chorych przerwało udział w badaniu (jeden po 26 EDs z uwagi na diagnozę choroby von Willebranda, a drugi po 42 EDs z uwagi na niewystarczającą odpowiedź na leczenie).
<i>GENA-13</i>	Do próby włączono 49 z 59 dzieci, które ukończyły badanie <i>GENA-03</i> zgodnie z protokołem^^. Opisywaną próbę ukończyło 44 (89,8%*) chorych – 3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, u 1 stwierdzono złamanie protokołu, a jeden chory zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej.
<i>NuProtect</i>	Do pierwszej analizy wstępnej (<i>interim</i> ; przedstawionej we włączonej publikacji) zostało włączonych 85 chorych, z których 66 miało ≥ 20 EDs na lek lub wystąpił u nich inhibitor w ciągu 20 EDs (tych pacjentów uwzględniono ostatecznie w analizie).
produkt Elocta (efmorococog alfa)	
<i>Kids A-LONG</i>	Do badania włączono 71 chorych. 4 chorych przerwało udział w próbie – 1 z powodu AEs, 2 wycofało zgodę, 1 z powodu złamania protokołu. Badanie ukończyło 67 (94,4%) pacjentów.
<i>Wang 2018</i>	Do badania na podstawie rejestru włączono 17 chorych z hemofilią A. Wśród nich <18 lat miało 15 (88%) pacjentów.
<i>ASPIRE</i>	Do badania włączono 61 z 67 dzieci, którzy ukończyli próbę <i>Kids A-LONG</i> ^^^ .W momencie analizy opisanej w publikacji <i>Nolan 2016</i> (data odjęcia danych 6 stycznia 2014 r.) 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 22 (36,1%) chorych. Żaden chory nie przerwał przedwcześnie badania do tego punktu czasowego.
*	obliczono na podstawie dostępnych danych;
^	informacje dla populacji ogólnej badania (N=200, dzieci i dorośli);
^^	8 pacjentów z Turcji nie uczestniczyło w badaniu z powodu opóźnień w jego zatwierdzeniu, a 2 chorych z uwagi na przedwczesne zakończenie udziału w próbie <i>GENA-03</i> ;
^^^	w badaniu uwzględniono również dorosłych pacjentów z badania A-LONG (N=151), ta grupa nie została opisana w niniejszym raporcie.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do analizowanych badań włączano chorych z hemofilią A. W większości analizowanych prób wymagano, aby choroba występowała w stopniu ciężkim, jednak badania różniły się definicją takiej postaci schorzenia. W próbach dotyczących produktu NovoEight i Nuwiq ciężka hemofilia oznaczała aktywność FVIII $\leq 1\%$ normy. Podobną definicję przyjęto również w badaniach *Kids A-LONG* i *ASPIRE* (produkt Elocta) oraz *PAC* (produkt Kogenate Bayer). Także w próbie *Wang 2018* (produkt Elocta) podano, że u włączanych pacjentów musiała występować ciężka hemofilia A, jednak nie sprecyzowano jej szczegółowej definicji. W dwóch badaniach opisujących produkt Kogenate Bayer (*Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* i *JOS*) podano, że włączano pacjentów z ciężką hemofilią A, jednak określono ją jako aktywność FVIII $< 2\%$ normy. Podobną aktywność ($\leq 2\%$) jako kryterium włączenia przyjęto w próbach przedstawiających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu *Advate* (*EPIC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004*), jednak w wymienionych badaniach taką postać choroby nazywano umiarkowanie ciężką lub ciężką. Z kolei w próbach *Barnes 2006* i *ReCARE* (produkt Kogenate Bayer) włączano pacjentów z hemofilią A umiarkowaną i ciężką, ale nie podano dokładnych definicji takich postaci schorzenia. W części badań sprecyzowano, że włączano jedynie chłopców lub mężczyzn (*guardian^{TM3}*, *guardian^{TM1}* i *guardian^{TM2}*, *Kids A-LONG*, *EPIC*, *Barnes 2006*, *Kreuz 2005*, *JOS* i *ReCARE*).

W większości analizowanych badań włączano dzieci i młodzież (kryterium włączenia stanowił wiek do < 18 lat), ale w części badań uwzględniono także chorych dorosłych (*guardian^{TM1}*, *guardian^{TM2}* i *Tarantino 2004*) lub nie sprecyzowano kryterium wiekowego rekrutowanych pacjentów (*Wang 2018*, *GENA-03* i *NuProtect*).

We wszystkich badaniach opisujących produkt NovoEight i Elocta wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni (PTPs [z ang. *previously treated patients*]; często stosowano kryterium ≥ 50 lub 150 EDs na jakikolwiek produkt FVIII) – ponadto wcześniejszą terapię FVIII musieli także otrzymywać pacjenci z badań *GENA-03*, *GENA-13*, *Blanchette 2008*, *Tarantino 2004*, *Barnes 2006*, *PAC* i *ReCARE*). Z kolei w próbie *NuProtect* włączano pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), a w badaniach *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* populację tę poszerzono o chorych leczonych wcześniej minimalnie (MTPs, z ang. *minimally treated patients*). W badaniu *JOS* nie podano informa-

cji na temat wcześniejszego leczenia, ale dane ze strony *clinicaltrial.com* (określenie stosowanej terapii jako *primary*) mogą wskazywać, że do próby włączano PUPs.

W części prób, poza jednostką chorobową, wiekiem i wcześniejszym leczeniem, zdefiniowano także dodatkowe kryteria włączenia, z których najczęstszym była określona masa ciała pacjentów (≥ 13 kg w badaniu *Kids A-LONG*, > 12 kg w próbie *Barnes 2006* i > 35 kg w badaniu *Tarantino 2004*).

Wśród najczęstszych kryteriów wykluczających pacjentów z udziału w badaniach można wyróżnić: obecność inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie; próby *guardian^{TM1}*, *guardian^{TM3}*, *Kids A-LONG*, *GENA-03*, *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Tarantino 2004*, *Barnes 2006*, *JOS*, *PAC* i *ReCARE*), niedobór odporności (badania *guardian^{TM1}*, *guardian^{TM3}*, *GENA-03*, *Kids A-LONG*, *Tarantino 2004* i *ReCARE*), otrzymywanie leków immunomodulujących (próby *Kids A-LONG*, *GENA-03*, *NuProtect*, *Tarantino 2004* i *PAC*), nieprawidłowa funkcja wątroby i nerek oraz wartości innych parametrów laboratoryjnych (próby *Kids A-LONG*, *GENA-03*, *NuProtect*, *Tarantino 2004*, *Kreuz 2005*, *JOS*, *PAC* i *ReCARE*) czy uczestnictwo w innym badaniu klinicznym (badania *Kids A-LONG* i *NuProtect*).

Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
<i>Giangrande 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <2%)^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs (brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia produktami FVIII) lub MTPs (≤4 wlewy pojedynczym produktem FVIII, pdFVIII lub rFVIII) 	<ul style="list-style-type: none"> w przyp. pacjentów MTPs brak przeciwciał inhibitora w ciągu 2-3 tyg. po ostatnim wlewie przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
<i>Barnes 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy z Hospital for Sick Children w Toronto ciężka lub umiarkowana HA 	<ul style="list-style-type: none"> <18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> obecne lub wcześniejsze leczenie Kogenate-FS[®] 	<ul style="list-style-type: none"> masa ciała >12 kg 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> wyst. inhibitora FVIII (> 0,5 BU) – obecne lub w wywiadzie (w ciągu 2 lat poprzedzających badanie)
<i>Kreuz 2005</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy ciężka HA (aktywność FVIII <2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs lub MTPs (≤4 EDs) pojedynczym produktem FVIII (osoczipochodnym, inaktywowanym wirusowo lub rekombinowanym) 	<ul style="list-style-type: none"> u MTPs nie mógł występować inhibitor FVIII (≥0,6 BU) w okresie 1-3 tyg. podczas wcześniejszego leczenia FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy seropozytywni (HIV) nieprawidłowa czynność wątroby i nerek, czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny (zgodne z niedoborem FVIII) oraz badanie morfologiczne krwi (względem wartości odpowiednich dla poszczególnego wieku) dodatkowe zaburzenia krwawienia lub stan psychiczny lub medyczny, który mógłby wpłynąć na ocenę efektywności leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie innych produktów krwi niż te dozwolone dla MTPs
<i>JOS</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy 	<ul style="list-style-type: none"> <30 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 krwotoki w każ- 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> występowanie inhibitora FVIII

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII $\leq 2\%$) 			<ul style="list-style-type: none"> dym z ocenianych stawów • prawidłowy obraz stawów na początku badania • prawidłowa motoryka stawu 		<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa liczba płytek krwi
PAC	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII $< 1\%$) 	<ul style="list-style-type: none"> 2-16 lat 	<ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie wyjściowo terapii dorażnej i brak w wywiadzie profilaktyki stos. > 6 mies. następujących po sobie ≥ 50 EDs na jakiegokolwiek produkcie FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> jakiegokolwiek zaburzenia krwawienia inne niż HA uszkodzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $> 2,0$ mg/dl) lub choroba wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> wyst. inhibitora FVIII w wywiadzie trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$) stos. czynników immunomodulujących podczas trwania badania i w ciągu 3 mies. przed włączeniem konieczność podania leków w celu tolerowania wlewów FVIII
ReCARE	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy udokumentowana umiarkowana do ciężkiej HA (dostęp do kartotek medycznych) chorych włączano między 1 grudnia 2007, a 31 maja 2013 	<ul style="list-style-type: none"> od 2 do < 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie częściowej lub całkowitej profilaktyki z wykorzystaniem rFVIII lub pdFVIII 	<ul style="list-style-type: none"> stos. profilaktyki lub terapii dorażnej rFVIII 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia krwawienia (jak na przykład hemofilia B lub choroba von Willebranda) nieprawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $> 2,0$ mg/dl) klinicznie istotne zaburzenie czynności wątroby liczba komórek CD4 $< 250/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> brak kompletnych wyników udokumentowane wystąpienie inhibitora lub miano przeciwciał ≥ 6 BU w dwóch różnych pomiarach trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$) konieczność podania leków w celu tolerowania wlewów FVIII nadwrażliwość na substancję

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
						aktywną
produkt Advate (octocog alfa)						
<i>EPIC</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy • ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • <1 rok życia 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤3 EDs na jakikolwiek produkt FVIII lub produkt zawierający FVIII (co odpowiada definicji MTPs) stos. w leczenie łagodnych (minor) krwawień (np. krwawień wymagające maksymalnie 2 wlewów) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • stan zdrowia pacjenta zagrażający życiu (ciężki uraz) • inne zaburzenia hemostazy niż HA (wrodzone lub nabyte) • inna klinicznie istotna przewlekła choroba niż HA 	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność operacji w momencie włączenia do badania • występowania inhibitora (≥0,6 BU) w momencie rozpoczęcia badania
<i>Auerswald 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • <6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • PUPs lub MTPs • chorzy mogli otrzymać ≤3 wlewów rAHF-PFM w ciągu 28 dni przed włączeniem w leczenie epizodów krwawienia i ≤3 między włączeniem a pierwszym wlewem związ. z oceną IR 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalny inhibitor FVIII • nadwrażliwość na rAHF-PFM • leczenie produktem FVIII innym niż rAHF-PFM
<i>Blanchette 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • <6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • PTPs • ≥50 EDs na produkty FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • inne zaburzenia hemostazy niż HA (wrodzone lub nabyte) 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalny inhibitor FVIII (>1 BU) lub jego obecność w wywiadzie
<i>Tarantino 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥10 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥150 EDs na produkty FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała >35 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba wątroby • liczba limfocytów CD4+ u osób z HIV-1 musiała być <400/mm³ (udokumentowane w dwóch następujących po sobie pomiarach w ciągu 12 mies. przed włączeniem) 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na rFVIII • obecne lub planowane leczenie immunomodulujące • obecność inhibitora FVIII (>1 BU) na początku badania (chorzy z obecnością inhibitora z mianem ≤1,0 BU, u których stwierdzono

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
oczekiwaną odpowiedź na terapię byli włączani do badania)						
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
<i>guardian^{TM3}</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy z ciężką HA (aktywność FVIII ≤1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0-11 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50 EDs (1 dzień, w którym została podana ≥1 dawka FVIII na jakikolwiek produkt FVIII) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak inhibitora FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego • niedobór odporności (liczba limfocytów CD4+ <200/μl) 	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie inhibitora FVIII w wywiadzie
<i>guardian^{TM1}</i>	<ul style="list-style-type: none"> • osoby płci męskiej z ciężką HA (aktywność FVIII ≤1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12-65 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥150 EDs (1 dzień, w którym została podana ≥1 dawka FVIII na jakikolwiek produkt FVIII) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak inhibitora FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego • niedobór odporności (liczba limfocytów CD4+ <200/μl) 	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie inhibitora FVIII w wywiadzie
<i>guardian^{TM2^A}</i>	<ul style="list-style-type: none"> • osoby płci męskiej z ciężką HA (aktywność FVIII ≤1%) • ukończenie <i>guardian^{TM3}</i> lub <i>guardian^{TM1}</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i dorośli 	<ul style="list-style-type: none"> • PTPs 	<ul style="list-style-type: none"> • brak inhibitora FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
<i>GENA-03</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka HA (aktywność FVIII <1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50 EDs na produkty FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> • niedobór odporności (liczba limfocytów CD4+ ≤200/μl) • ciężka choroba serca lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> • wyst. inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie) • otrzymywanie leków immunomodulujących
<i>GENA-13</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy ukończyli próbę <i>GENA-03</i> zgodnie z protokołem (czas uczestnictwa w badaniu: ≥ 6 miesięcy i 50 EDs) 	<ul style="list-style-type: none"> • PTPs, spełniający kryteria <i>GENA-03</i> 				

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
<i>NuProtect</i>	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1%) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia jakimkolwiek FVIII lub innymi produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia krzepnięcia niż HA ciężka choroba serca lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> współwystępujące leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami uczestnictwo w innym badaniu klinicznym (do 4 tyg. przed włączeniem)
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)						
<i>Kids A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy (masa ciała ≥ 13 kg) z ciężką HA (aktywność FVIII $\leq 1\%$ na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie) 	<ul style="list-style-type: none"> <12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 EDs na dowolny rFVIII lub pdFVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę) 	<ul style="list-style-type: none"> brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenie krzepnięcia niż HA reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub Ig IV aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna) klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w badaniu w przyp. osób HIV-dodatnich liczby płytek krwi $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, liczby komórek CD4 $< 200/\mu\text{l}$ oraz wirerii ≥ 400 kopii/ml 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie inhibitora FVIII systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyj. steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w okresie poprzednich 30 dni operacja w okresie 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona)
<i>Wang 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ciężką HA 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> PTPs (rekordy chorych z przepisaniem rFVIII Fc) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z bazy danych-<i>Children's Hospital Los Angeles Haemostasis And Thrombosis Centre</i> 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka Chorobowa	Wiek	Wcześniejsze Leczenie	Inne	Jednostka Chorobowa	Inne
ASPIRE	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli próbę A-LONG lub Kids A-LONG 			<ul style="list-style-type: none"> PTPs, spełniający kryteria A-LONG i Kids A-LONG 		

[^] przedstawiono dane z publikacji *Lentz 2016*.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w analizowanych badaniach dla komparatorów produktu Afstyła uwzględniono 864 chorych (po-
nadto część pacjentów wzięła udział w fazach wydłużonych badań – odpowiednio 78 pacjentów z *guardian*^{TM3} i *guardian*^{TM1} włączono do próby *guardian*^{TM2}, 61 chorych z badania *Kids A-LONG* włączono do badania *ASPIRE*, a 49 chorych z próby *GENA-03* wzięło udział w próbie *GENA-13*). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktu NovoEight w populacji dzieci przeprowadzono wśród 87 pacjentów, produktu Elocta u 86 pacjentów, produktu Nuwiq u 125 chorych, produktu Advate u 174 pacjentów, a produktu Kogenate Bayer dla 390 chorych.

Średnia lub mediana wieku wskazuje na to, że w części badań większość chorych stanowiły dzieci, a w innych młodzież. W badaniach *guardian*^{TM3}, *Kids A-LONG*, *ASPIRE*, *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect*, *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* i *ReCARE* średnia wieku włączanych chorych mieściła się w przedziale 13,3 miesiące a 6,7 lat, a mediana wynosiła między 7 miesięcy a 5,0 lat. Z kolei w próbach *guardian*^{TM1}, *Tarantino 2004*, *Barnes 2006* i *PAC* uwzględniono dzieci starsze (odpowiednio średnia 14, mediana 13,9, średnia 12,8 oraz mediana 13,9 lat).

Większość chorych włączonych do analizowanych prób była rasy białej (zakres: 66,7-100%). Masa ciała zależała od wieku włączonych pacjentów i dla badań uwzględniających dzieci młodsze wynosiła średnio 8,3-30,2 kg (w badaniu *Kids A-LONG* podano, że mediana wyniosła 21,3 kg), a w próbach, w których populację stanowiły dzieci starsze, 52,6 kg i 55,5 kg, odpowiednio w badaniach *guardian*^{TM1} i *Barnes 2006*.

W badaniach, w których włączano pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu, terapia FVIII była stosowana tylko jako profilaktyka pierwotna u 71,4-100% chorych (przy czym w badaniu *guardian*^{TM1} takie leczenie otrzymywało 16,7% pacjentów, ale przy tym 45,8% chorych otrzymywało przed włączeniem zarówno profilaktykę, jak i terapię doraźną), a tylko jako leczenie doraźne (lub inne niż profilaktyka pierwotna) u 9,4-37,5% chorych (w badaniu *PAC* odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 100%, z uwagi na wymaganie takiej formy terapii w kryteriach włączenia). W ramach wcześniej stosowanej terapii FVIII 46,7-55,9% chorych otrzymywało produkt osoczopochodny, a 33,9-53,3% rekombinowany (wartości pochodzą z badań *guardian*^{TM3}, *GENA-03* i *PAC*; nieco odmienne wartości odnotowano w próbie *guardian*^{TM1}, odpowiednio 87,5% i 8,3%).

Pomimo różnic w definicjach ciężkości schorzenia zawartych w kryteriach włączenia do prób, w większości z nich u wszystkich pacjentów aktywność FVIII wynosiła $\leq 1\%$ normy. Tylko w badaniach *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Barnes 2006*, *Kreuz 2005*, w których dopuszczano pacjentów z hemofilią umiarkowaną, umiarkowanie ciężką, ciężką lub określoną jako aktywność FVIII $\leq 2\%$, odsetek pacjentów z aktywnością FVIII $\leq 1\%$ normy był niższy, ale nadal na wysokim poziomie, mieszczącym się w zakresie 80-96% uwzględnionej populacji. W badaniach *JOS*, *PAC* i *ReCARE* nie podano informacji na temat odsetka chorych z aktywnością FVIII $\leq 1\%$ normy – w próbie *JOS* zaznaczono jedynie, że górny zakres średniej aktywności FVIII wynosił 2%, a w badaniu *ReCARE*, że średnia aktywność FVIII wynosiła 1,224 (SD: 0,7528).

Szczegółowe informacje na temat charakterystyk pacjentów włączonych do badań dla komparatorów dla produktu Afstyla zamieszczono w kolejnej tabeli (przedstawiono informacje dla całej populacji badania, bez danych dla poszczególnych grup wiekowych, chyba, że w badaniu podano informacje tylko z takim podziałem).

Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyła.

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie – rodzaj FVIII, n (%)	Aktywność FVIII (%)
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
<i>Giangrande 2002</i> (N=31)	średnia 13,3 (zakres: 2-27) mies.	bd.	▪ biała: 31 (100%)	bd.	bd.	≤1%: 31 (100%)
<i>Barnes 2006</i> (N=20)	średnia 12,8 (zakres: 4,4-18,1)	średnia 55,5 (SD: 20,1)*	bd.	▪ profilaktyka pierwotna: 20 (100%)	bd.	<1%: 16 (80%)
<i>Kreuz 2005</i> (N=61)	Unia Europejska: średnia 13,3 (SD: 6,4; zakres: 2,0- 27,0) mies. Am Pn: średnia 7,8 (SD: 6,7; zakres: 0,1-25,7) mies.	Unia Europejska: średnia 9,3 (SD: 2,3) Am. Pn: średnia 8,3 (SD: 3,0)	▪ biała: 48 (78,7%*) ▪ czarna: 5 (8,2%*) ▪ inna: 8 (13,1%*)	▪ PUPs: 37 (60,7%*) ▪ MTPs: 24 (39,3%*)	bd.	<1%: 49 (80,3%*) 1%: 4 (6,6%*) <2%: 8 (13,1%*)
<i>JOS</i>	leczenie dorażne (N=33)	średnia 1,6	bd.	▪ biała: 25 (76%) ▪ czarna: 3 (9%) ▪ latynoska: 4 (12%) ▪ inna: 1 (3%)	bd.	średnia 0,6 (zakres: 0,3-2,0)
	profilaktyka (N=32)	średnia 1,6	bd.	▪ biała: 24 (75%) ▪ czarna: 0 (0%) ▪ latynoska: 4 (13%) ▪ inna: 4 (12,5%*)	bd.	
<i>PAC</i>	mediana 12,0	bd.	bd.	▪ leczenie dorażne: 30	▪ pdFVIII: 14	bd.

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie – rodzaj FVIII, n (%)	Aktywność FVIII (%)	
(N=30)	(zakres: 2-15); <12 lat: 14 (46,7%) 12-15 lat: 16 (53,3%)			(100%)	(46,7%) ▪ rFVIII: 16 (53,3%)		
<i>ReCARE</i> (N=183)	średnia 7,1 (SD: 4,23)	średnia 30,22 (SD: 17,031) (n=175)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka krótkotrwa- ła (<3 mies.): 51 (27,9%) osocze, krioprecypitat i inne nie-pdFVIII oso- czopochodne produkty: 19 (10,4%) 	bd.	średnia 1,224 (SD: 0,7528) (n=164)	
produkt Advate (octocog alfa)							
<i>EPIC</i> (N=19)	mediana: 49 (zakres: 11-52)** tyg. (11,27* mies.)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> biała: 18 (94,7%*) 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs: 11 (57,9%) MTPs: 8 (42,1%) 	bd.	<1%: 19 (100%)	
<i>Auerswald 2012</i> (N=55)	mediana wieku w momencie włączenia: 7 mies. (zakres: 14 dni - 16 mies.)*	bd.	<ul style="list-style-type: none"> biała: 37 (67%) biała/czarna: 2 (4%) biała/żółta: 1 (12%) czarna: 5 (9%) latynoska: 9 (16%) indyjska: 1 (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs: 18 (32,7%*) MTPs: 37 (67,3%*) 	bd.	<1%: 53 (96%) 1% do ≤2%: 1 (2%) >2%: 1 (2%) (wyklu- czony z próby)	
<i>Blanchette 2008</i>	populacja ogólna (N=53^^)	średnia 3,1 (SD: 1,5)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> biała: 48 (90,6%) Afroamerykanie: 	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna (tylko): 39 (73,6%) doraźne (tylko): 5 	bd.	<1%: 46 (86,8%*)

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie – rodzaj FVIII, n (%)	Aktywność FVIII (%)
			3 (5,6%) ▪ nieokreślona: 2 (3,8%)	(9,4%) ▪ oba rodzaje: 9 (17,0%)		
ciężka HA (N=46); dane z Fischer 2011	mediana 3,2 (IQR: 2,2; 5,0)	BMI: mediana 16,3 (IQR: 15,0; 18,2) [kg/m ²]	bd.	bd.	bd.	<1%: 46 (100%)
Tarantino 2004; (N=47) dane z Fischer 2011	mediana 13,9 (IQR: 12,2; 15,8)	BMI: mediana 19,7 (IQR: 17,8; 23,2) [kg/m ²]	bd.	bd.	bd.	<1%: 47 (100%)
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
guardian TM 3 (N=63)	średnia 6,1 (SD: 2,9)	średnia 24,6 (SD: 10,0)	▪ biała: 53 (84,1%) ▪ azjatycka: 6 (9,5%) ▪ inne: 4 (6,3%)	▪ profilaktyka pierwotna (tylko): 45 (71,4%) ▪ inne niż profilaktyka pierwotna (tylko): 15 (23,8%) ▪ oba rodzaje: 3 (4,8%)	▪ pdFVIII: 31 (49,2%) ▪ rFVIII: 32 (50,8%)	≤1%: 63 (100%)
guardian TM 1 (N=24)	średnia 14 (SD: 1,6)	średnia 52,6 (SD: 12,7)	▪ biała: 16 (66,7%) ▪ czarna/afroamerykańska: 2 (8,3%) ▪ azjatycka: 2 (8,3%) ▪ inne: 4 (16,7%)	▪ profilaktyka pierwotna (tylko): 4 (16,7%) ▪ inne niż profilaktyka pierwotna (tylko): 9 (37,5%) ▪ oba rodzaje: 11 (45,8%) ▪ brakujące dane: 0 (0,0%)	▪ pdFVIII: 21 (87,5%) ▪ rFVIII: 2 (8,3%) ▪ oba rodzaje: 1 (4,2%) ▪ brakujące dane: 0 (0,0%)	≤1%: 24 (100%)
guardian TM 2 [^] (N=78)	bd.	bd.	▪ biała: 84%	PTPs: 78 (100%) [#]	bd.	≤1%: 78 (100%)

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie – rodzaj FVIII, n (%)	Aktywność FVIII (%)
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
<i>GENA-03</i> (N=59)	średnia 6,1 (SD: 2,97)	średnia 26,7 (SD: 12,33)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 59 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ profilaktyka pierwotna: 53 (89,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pdFVIII: 33 (55,9%) ▪ rFVIII: 20 (33,9%) ▪ pdFVIII i rFVIII: 6 (10,2%) 	<1%: 59 (100%)
<i>GENA-13</i> (N=49)	średnia: 6,7 (SD: 3,1)	średnia 29,3 (SD: 14,2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 49 (100%) 	PTPs: 49 (100%) ^{^^^}	bd.	<1%: 49 (100%)
<i>NuProtect</i> (N=66)	mediana 13,0 (zakres: 3-135) mies.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 51 (77,3%) ▪ azjatycka: 11 (16,7%) ▪ nie-biała: 1 (1,5%) ▪ inna: 3 (4,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 (0%) 	nd.	<1%: 66 (100%)
produkt Elocta (efmorctocog alfa)						
<i>Kids A-LONG</i> (N=71)	mediana 5,0 (zakres: 1-11)	mediana 21,30 (zakres: 13,0-59,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 48 (67,6%) ▪ czarna: 9 (12,7%) ▪ azjatycka: 5 (7,0%) ▪ inna: 9 (12,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%) ▪ profilaktyka pierwotna: 63 (88,7%) – 1×tydz.: 3 (4,8%) – 2×tydz.: 13 (20,6%) – 3×tydz.: 31 (49,2%) – EOD: 16 (25,4%) 	bd.	≤1%: 71 (100%)
<i>Wang 2018</i> (N=17 pacjentów z ciężką hemofilią A, w tym 15 w wieku <18 lat)	mediana 13,9 (zakres: 2-43) dla	bd.	bd.	bd.	bd.	ciężka HA: 17 (100%) nie zdef. kryteriów

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejsze leczenie – rodzaj FVIII, n (%)	Aktywność FVIII (%)	
całej populacji badania (N=36)							
ASPIRE	<6 lat (N=30)	mediana 4,5 (zakres: 2-6)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 20 (66,7%) ▪ czarna: 4 (13,3%) ▪ azjatycka: 3 (10,0%) ▪ inna: 3 (10,0%) 	PTPs: 30 (100%) ^{***}	bd.	≤1%: 30 (100%)
	6 do <12 lat (N=31)	mediana 9,0 (zakres: 6-12)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 22 (71,0%) ▪ czarna: 4 (12,9%) ▪ azjatycka: 1 (3,2%) ▪ inna: 4 (12,9%) 	PTPs: 31 (100%) ^{***}	bd.	≤1%: 31 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w momencie rozpoczęcia profilaktyki;

*** chorzy otrzymali leczenie produktem Elocta w ramach badania *Kids A-LONG*;

chorzy otrzymali leczenie produktem NovoEight w ramach badań *guardianTM3* i *guardianTM1*;

^ informacje dla populacji ogólnej badania (N=200, dzieci i dorośli);

^^ w tym jedna dziewczynka;

^^^ chorzy otrzymali leczenie produktem Nuwiq w ramach badania *GENA-03*.

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych badaniach dopuszczano różne rodzaje terapii FVIII – chorzy mogli otrzymać czynniki krzepnięcia VIII w związku z przeprowadzaniem oceny farmakokinetyki, w ramach regularnej profilaktyki lub leczenia doraźnego, bądź w momencie przeprowadzania zabiegu chirurgicznego. W większości badań chorzy mogli otrzymać jednocześnie profilaktykę pierwotną i podania doraźne – jedynie w próbie *PAC* wyróżniono dwa oddzielne, 12-tygodniowe okresy obu rodzajów terapii (okres z profilaktyką pierwotną następował po okresie leczenia doraźnego), w badaniu *JOS*, które było wyjściowo próbą z randomizacją wyodrębniono dwie równoczesne grupy – profilaktyki i podań doraźnych, a w badaniach *Kreuz 2005*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008* i *NuProtect*, chorzy mogli wyjściowo znaleźć się w podgrupie tylko leczenia doraźnego.

W przypadku badań, w których chorzy otrzymywali **produkt Kogenate Bayer**, w profilaktyce stosowano dawkę 25 IU/kg (podawanej EOD lub 3xtydz., odpowiednio w badaniach *JOS* i *PAC*). Z kolei w próbach *Giangrande 2002*, *Barnes 2006*, *Kreuz 2005* i *ReCARE* nie sprecyzowano wielkości dawki leku – w próbie *Kreuz 2005* zaznaczono, że była ona dopasowywana przez badacza w celu osiągnięcia > 1% aktywności FVIII we krwi, a w badaniu *ReCARE* dawka była zgodna ze stosowaną praktyką lekarską. W przypadku terapii doraźnej w badaniach *Kreuz 2005* i *PAC* dawka była dopasowywana przez badacza, natomiast w próbie *JOS* leczenie takie stosowano wyłącznie w momencie klinicznego rozpoznania krwawienia w obrębie stawów – dawkę 40 IU/kg Kogenate lub Kogenate FS podawano w momencie krwawienia, a 24 i 72 godz. później dawkę 20 IU/kg. Leczenie dawką 20 IU/kg EOD kontynuowano do momentu ustąpienia bólu stawu i polepszenia jego mobilności. W badaniach *Giangrande 2002*, *Barnes 2006* i *Kreuz 2005* lek podawano chorym także w ramach oceny farmakokinetyki – w dwóch ostatnich stosowano dawkę 50 IU/kg.

Produkt Advate stosowano we włączonych próbach w ramach profilaktyki w dawce 20-30 IU/kg raz na tydzień, 25-50 IU/kg 3-4xtydz. lub w schemacie zmodyfikowanym zależnym od decyzji badacza albo w dawce 25-40 IU/kg 3-4xtydz. lub EOD. W próbie *EPIC* podano, że maksymalna dawka w ramach profilaktyki mogła wynieść 45-55 IU/kg, natomiast w badaniu *Tarantino 2004* w szczególnych wypadkach dopuszczano zastosowanie dawki > 40 IU/kg. W większości prób nie podano szczegółowych informacji na temat schematów leczenia doraźnego – jedynie w badaniu *EPIC* badacze określili, że dawka takiej terapii mieściła się w zakresie 15-55 IU/kg, tak, aby aktywność FVIII nie przekraczała 100% wartości prawidłowych (z

wyjątkiem krwotoku wewnątrzczaszkowego). Tylko w próbach *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004* sprecyzowano, że dawka leku podawana w ramach oceny farmakokinetyki musiała wynosić 50 IU/kg (w drugim z badania mogła się różnić o ± 5 IU/kg) przy maksymalnej szybkości wlewu wynoszącej 10 ml/min.

W przypadku badań oceniających **produkt NovoEight** pacjenci otrzymywali lek w ramach profilaktyki w dawce 25-50 lub 20-40 IU/kg EOD albo w dawce 25-60 lub 25-50 IU/kg 3xtydz. Terapię podawano jako wlew dożylny z szybkością ok. 1-2 ml/min. Z kolei leczenie doraźne podawano w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml. Tylko w próbie *guardianTM3* lek podano chorym w celu przeprowadzenia oceny farmakokinetycznej.

W badaniach, w których zastosowano **produkt Nuwiq** (*GENA-03*, *GENA-13* i *NuProtect*), czynnik krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki podawano w dawkach 30-40 IU/kg EOD lub 3xtydz. albo w dawce 20-50 IU/kg. Pacjenci mogli otrzymać lek także w momencie wystąpienia krwawienia. W pierwszym badaniu sprecyzowano, że w ramach oceny farmakokinetyki stosowano dawkę 50 IU/kg.

Produkt Elocta podawano chorym jako profilaktykę pierwotną w dawce 25-50 IU/kg 2xtydz. albo w dawce 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2xtydz. bądź w dawce 65 IU/kg co tydzień. W razie konieczności schemat terapii mógł być modyfikowany maksymalnie do dawki 80 IU/kg z częstością podania co 2 dni. Dodatkowo w próbie *ASPIRE* u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub co tydzień, wdrażano profilaktykę zmodyfikowaną. W większości analizowanych badań nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leczenia związanego z oceną farmakokinetyki oraz terapii doraźnej – jedynie w badaniu *Kids A-LONG* podano, że podczas analizy farmakokinetycznej stosowano dawkę 50 IU/kg.

Szczegółowe dane o rodzajach i schematach terapii poszczególnych czynników krzepnięcia analizowanych w niniejszym rozdziale zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 39. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyła.

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Profilaktyka pierwotna	Leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)			
<i>Giangrande 2002</i>	nie przedstawiono	rekombinowany FVIII – KOGENATE® Bayer; nie przedstawiono szczegółowych informacji, otrzymywało go 15/31 pacjentów	rekombinowany FVIII – KOGENATE® Bayer; nie przedstawiono szczegółowych informacji

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Profilaktyka pierwotna	Leczenie dorażne (on-demand)
Barnes 2006	Kogenate-FS® w dawce bolusowej 50 IU/kg, podawany za pomocą obwodowego dożylnego cewnika lub urządzenia z centralnym dostępem żylnym; lek podawano przez maksymalnie 8 min ^{###}	nd.	nd.
Kreuz 2005	dawka 50 IU/kg zaokrąglona do najbliższej całkowitej objętości fiołki z lekiem	lek podawano w bolusowym wlewie z szybkością dostosowaną do tolerancji pacjenta; dawka była dopasowywana przez badacza w celu osiągnięcia >1% aktywności FVIII we krwi ^{^^^^}	lek podawano w bolusowym wlewie z szybkością dostosowaną do tolerancji pacjenta; dawka była dopasowywana przez badacza
JOS	nd.	Kogenate lub Kogenate FS w dawce 25 IU/kg EOD; w przypadku wystąpienia krwawienia do stawu chorzy otrzymywali dawkę 40 IU/kg (następnego dnia wznawiano profilaktykę pierwotną) ^{###}	terapia stosowana tylko w momencie stwierdzenia klinicznie rozpoznanego krwawienia w obrębie stawów; w momencie krwawienia stosowano dawkę 40 IU/kg Kogenate lub Kogenate FS, a 24 i 72 godz. później dawkę 20 IU/kg; leczenie dawką 20 IU/kg EOD kontynuowano do momentu ustąpienia bólu stawu i polepszenia jego mobilności (max. 4 tyg.) ^{###}
PAC	nd.	w dawce 25 IU/kg 3xtydz.; mogła być podawana w szpitalu albo w domu – 12 tyg. profilaktyki następowało po 12 tyg. leczenia dorażnego	dawka określana przez badacza
ReCARE	nd.	profilaktyka trwająca nieprzerwanie ≥12 tyg., podawana ≥2xtydz. (pacjenci, którzy łącznie otrzymali ≥80% tyg. leczenia byli uważani za pacjentów poddanych terapii w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej); dawka była zgodna ze stos. praktyką lekarską	nd.
produkt Advate (octocog alfa)			
EPIC	nd.	dawka początkowa rAHF-PFM 25±5 IU/kg raz na tydzień poprzez obwodowy wlew dożylny; leczenie miało się rozpocząć przed pierwszymi urodzinami – rekomendowano jego rozpoczęcie tuż po ustanowieniu dostępu dożylnego (zwykle między 6 a 9 mies. życia); leczenie mogło zostać rozpoczęte przed lub w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia wymagającego w ocenie badacza podania FVIII; pierwsze 10 wlewów chorzy otrzymywali w ośrodkach leczenia hemofilii, kolejne mogły być podawane poza takim ośrodkiem przez odpo-	rAHF-PFM w dawce od 25 (±5) do 50 (±5) IU/kg (aktywność FVIII w osoczu nie mogła przekraczać 100% wartości prawidłowych, z wyjątkiem sytuacji krwotoku wewnątrzczaszkowego); dawka nie opóźniała dawki profilaktycznej

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Profilaktyka pierwotna	Leczenie doraźne (on-demand)
		wiednio wyszkolony personel lub opiekunów***; w sytuacji braku krwawienia dawka początkowa była kontynuowana przez pierwsze 20 EDs lub tak długo jak to było możliwe; dawka wlewów mogła być zwiększona do dwóch lub trzech razy na tydzień w przypadku zwiększenia częstości krwawień; dawka maksymalna w leczeniu profilaktycznym wyniosła 50 (±5) IU/kg; po pierwszym krwawieniu do stawów możliwe było zastosowanie wlewów w dawce 25-50 (±5) IU/kg 2×tydz. – schemat ten był obowiązkowy po wystąpieniu 2. krwawienia	
<i>Auerswald 2012</i>	nd.	w dawce 25-50 IU/kg 3-4×tydz. lub w schemacie zmodyfikowanym, który był zależny od decyzji badacza; rodzaj stos. schematu terapii zależał od badacza i mógł być zmieniony w każdym momencie [#]	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>Blanchette 2008</i>	dożylnie podanie rAHF-PFM w bolusowej dawce 50 IU/kg w 5 ml przez około 5 min (maksymalna szybkość wlewu 10 ml/min)	dostosowane indywidualne przez badacza w postaci: standardowej profilaktyki rAHF-PFM, podawanej w dawce 25-50 IU/kg 3-4×tydz. (przez ≥46 tyg. na rok) lub leczenie zmodyfikowane (długotrwałe leczenie różniące się schematem od standardowej profilaktyki); możliwa była zmiana schematu leczenia	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>Tarantino 2004</i>	dwie dożylnie dawki w postaci 50 ± 5 IU/kg (druga dawka musiała być taka sama jak pierwsza), przy maksymalnej szybkości wlewu 10 ml/min (okres między dwoma wlewami wynosił ≥72 godz. i ≤4 tyg.)	rAHF-PFM w dawce 25-40 IU/kg 3-4×tydz. lub EOD (dawka >40 IU/kg była dozwolona w szczególnych wypadkach, np. przewidywanej zwiększonej aktywności fizycznej, o czym decydował badacz); leczenie kontynuowano przez ≥75 EDs – po tym okresie chory mógł nadal otrzymywać terapię zgodnie z protokołem próby lub w schemacie dobranym przez badacza	dodatkowo z użyciem rAHF-PFM
produkt NovoEight (turoctocog alfa)			
<i>guardianTM3</i>	ocena wykonywana podczas 2. wizyty (jedna dawka stosowanego wcześniej FVIII) oraz podczas 3. wizyty (jedna dawka NovoEight na dwóch kolejnych wizytach) [^]	w dawce 25-50 IU/kg EOD lub w dawce 25-60 IU/kg 3×tydz., podawana jako poranny powolny wlew dożylny (ok. 1-2 ml/min), u większości pacjentów lek podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna	leczenie w momencie rozpoznania w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml
<i>guardianTM1</i>	nd.	w dawce 20-40 IU/kg EOD lub w dawce 20-50 IU/kg 3×tydz., podawana jako wlew dożylny (ok. 1-2 ml/min), u większości pacjentów lek podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna, wszyscy pacjenci rozpoczęli przyjmowanie leku w dawce 20 IU/kg (dawka ta mogła być modyfikowana decyzją badacza)	leczenie w momencie rozpoznania w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Profilaktyka pierwotna	Leczenie dorażne (on-demand)
<i>guardianTM2</i>	nd.	w dawce 20-50 IU/kg EOD lub w dawce 20-60 IU/kg 3tydz., w większości lek pacjenci podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna	podawany doraźnie w przypadku wystąpienia krwawień
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)			
<i>GENA-03</i>	ludzki rFVIII podawany w dawce 50 IU/kg	dawka początkowa 30-40 IU/kg EOD lub 3tydz.	dawka oraz czas trwania leczenia był zależny od miejsca i rozciągłości krwawienia oraz kondycji zdrowotnej pacjenta**
<i>GENA-13</i>	+, nie przedstawiono szczegółów	profilaktyka analizowanym lekiem była kontynuowana bez żadnej przerwy w tej samej dawce i odstępach czasowych (EOD lub 3tydz.), jak w badaniu <i>GENA-03</i>	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>NuProtect*</i>	nie przedstawiono	opcja rekomendowana przez badaczy, w dawce 20-50 IU/kg (była zależna od sytuacji zdrowotnej pacjenta); nie był dozwolony żaden inny produkt niż Nuwiq; chory mógł otrzymać lek także w momencie wystąpienia krwawienia; pacjenci mogli być leczeni przez 100 EDs lub maksymalnie do 5 lat	+, nie przedstawiono szczegółów
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)			
<i>Kids A-LONG</i>	w dawce 50 IU/kg (próbki pobierane do 72 godz.)	w postaci dożylnych wlewów, 2tydz. (1. dzień w dawce 25 IU/kg i 4. dzień w dawce 50 IU/kg); modyfikacja dawek (maksymalnie do 80 IU/kg) i odstępu między nimi (minimalnie co 2 dni) były dozwolone (w oparciu o dane farmakokinetyczne i ocenę krwawienia)	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>Wang 2018</i>	nie przedstawiono	rekombinowany FVIII (rFVIII Fc); 64,7% chorych otrzymywało go 2 dni/tydz., 11,8% pacjentów co 3 dni, 17,6% co 4 dni, a 5,9% co 5 dni^^	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>ASPIRE</i>	nd.	<u>profilaktyka indywidualna</u> w postaci 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2tydzień (w dniu 1. w dawce 20-65 IU/kg i w dniu 4. w dawce 40-65 IU/kg); dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 80 IU/kg z częstością podania do 2 dni, jeśli było to konieczne, z utrzymaniem odpowiedniej aktywności FVIII i zapobieganiu występowania spontanicznych krwawień lub <u>profilaktyka cotygodniowa</u> w dawce 65 IU/kg <u>profilaktyka zmodyfikowana</u> u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub podawanej co tydzień (około 65 IU/kg)^^^	+, nie przedstawiono szczegółów

- pacjenci mogli w trakcie badania zmieniać profilaktykę pierwotną na dorażne i odwrotnie; oprócz leczenia dorażnego i profilaktycznego pacjenci otrzymywali terapię również w ramach profilaktyki okołozabiegowej; dawka leczenia dorażnego, krwawień występujących podczas profilaktyki i w ramach profilaktyki okołozabiegowej zależała od miejsca i rozciągłości krwawienia oraz stanu zdrowia pacjenta;

- ** także w przypadku leczenia okołozabiegowego;
- *** wlewy w ciągu pierwszych 20 EDs były podawane 3-4 dni przed lub po jakimkolwiek szczepieniu, które było podawane podskórnie; wlewów nie podawano w momencie stwierdzenia u chorego wysokiej gorączki (38° C);
- # chorzy, u których wystąpiło wysokie miano inhibitora (>5 BU/ml) lub z niskim mianem inhibitora i u których krwawienia nie były właściwie kontrolowane za pomocą profilaktyki lub leczenia doraźnego, otrzymywali terapię ITI, także z udziałem rAHF-PFM w schemacie zależnym od decyzji badacza;
- ## wszyscy pacjenci w momencie trwania badania otrzymywali profilaktykę pierwotną (13 otrzymywało FVIII EOD lub 3 dni w tyg., 4 podawano go 2 x na tydzień, a 3 tylko raz w tyg.);
- ### w przypadku niewystarczającej odpowiedzi dozwolone były dwie dawki 5 IU/kg; inne terapie oraz krwawienia inne niż do stawów (m.in. z nosa, wewnątrzczaszkowe czy mięśniowe) kontrolowano za pomocą lokalnych standardów praktyki lekarskiej;
- ^ ocena wykonana dla 14 pierwszych młodszych i starszych dzieci;
- ^^ dane z uwzględnieniem dwóch chorych w wieku >18 lat;
- ^^^ opisano interwencje, które stosowano u dzieci w wieku <12 lat (można je było zmieniać dowolnie); dodatkowo pacjenci z próby *Kids A-LONG*, którzy w czasie trwania badania osiągnęli więcej niż 12 lat mogli otrzymać także profilaktykę podawaną co tydzień lub leczenie doraźne (zależne od typu i ciężkości występującego krwawienia);
- ^^^^ w przypadku profilaktyki okołozabiegowej dawki zależne były od zwyczajowej praktyki badacza oraz indywidualnych potrzeb pacjenta.

7.4 Zużycie leku

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat zużycia leku w poszczególnych próbach opisujących komparatory dla produktu Afstyła. W przypadku oceny krwawień w badaniach, w których wyróżniono osobne grupy podania doraźnego, dane dotyczyły leczenia krwawień zastosowanego zarówno podczas trwającej profilaktyki, jak i tylko w ramach podań doraźnych, chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 40. Zużycie leku w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)				
<i>Giangrande 2002</i> (N=31, 15 chorych otrzymało profilaktykę pierwotną)	średnia 85 (zakres: 5-272) EDs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowite zużycie leku: 1894601 IU w ciągu mediany EDs wynoszącej 85 ▪ średnie zużycie leku na pacjenta: 61000 IU ▪ łączna liczba wlewów: 2729 ▪ średnia liczba wlewów na pacjenta: 88 wlewów (zakres: 6-274) 	bd.	—
<i>Kreuz 2005</i> (N=61)	średnia 150 (SD: 128) EDs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia dawka: 43,1 IU/kg w Ameryce Północnej i 51,4 IU/kg w Unii Europejskiej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia dawka na krwawienie: 46,9 IU/kg w Ameryce Północnej i 56,7 IU/kg w Unii Europejskiej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia (SD), mediana (zakres) EDs: 150 (128), 114 (4-478) ▪ łącznie EDs: 9141 ▪ łączna liczba wlewów: 9395 ▪ średnia (SD), mediana (zakres) liczby wlewów: 155 (131), 118 (4-482) ▪ średnia (SD), mediana (zakres) dawki/wlew: 48,7 (23,3), 44,2 (28,2-166,9) IU ▪ łączna dawka ogółem: 7532970 IU ▪ średnia (SD), mediana (zakres) dawki ogółem: 123491 (163870), 70946 (1735-1073901)
<i>JOS</i> (N=32 w profilaktyce)	średnia 49 (IQR: 48; 58) mies.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowite zużycie leku: 11289372 IU ▪ średnia (SD): 352793 (150454) IU 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowite zużycie leku: 3736807 IU ▪ średnia (SD): 113237 (65494) IU 	—

Afstyla® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
i N=33 w leczeniu doraźnym)^^^		<ul style="list-style-type: none"> liczba wlewów ogółem: 20896 średnia liczba wlewów (SD): 653 (246) ogółem liczba dni w badaniu: 47895, średnia 1497 	<ul style="list-style-type: none"> liczba wlewów ogółem: 6176 średnia liczba wlewów (SD): 187 (100) ogółem liczba dni w badaniu: 49179, średnia 1490 	
			<p><u>ogółem podczas fazy leczenia doraźnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana zużycia leku: 345,89 (zakres: 85,1-966,7) IU/kg średnia liczba wlewów/tydz.: 3,1 mediana EDs: 19,5 (zakres: 6,0-37,0) <p><u>podczas fazy profilaktyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana liczby wlewów na krwawienie: 1,0 (zakres: 0-6,0) mediana liczby wlewów w leczeniu krwawień/pacjenta z krwawieniem: 1,0 (zakres: 1,0-11,0) mediana dawki stosowanej w leczeniu krwawień: 25,0 (zakres: 11,5-35,7) IU/kg/wlew <p><u>podczas fazy leczenia doraźnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana liczby wlewów na krwawienie: 1,0 (zakres: 0-7,0) mediana liczby wlewów w leczeniu krwawień/pacjenta z krwawieniem: 19,5 (zakres: 6,0-52,0) mediana dawki stosowanej w leczeniu krwawień: 15,9 (zakres: 7,4-25,0) IU/kg/wlew 	
PAC (N=30)	<p>w profilaktyce mediana 80,0 (zakres: 59,0-94,0) dni</p> <p>w leczeniu doraźnym mediana 91,5 (zakres: 79,0-100,0) dni</p>	<p><u>podczas fazy profilaktyki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana zużycia leku: 1068,62 (zakres: 800,0-1818,2) IU/kg podano 1164 z 1195 planowanych średnia liczba wlewów/tydz.: 1,8 mediana dawki: 27,1 (zakres: 22-45) IU/kg/wlew mediana EDs: 40,0 (zakres: 34,0-45,0) 		—

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
produkt Advate (octocog alfa)				
<i>Auerswald 2012</i> (N=55)	mediana 549 (zakres: 82-1360) dni ^{@@}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem zużycie: 1403473 IU ▪ mediana dawki 45,7 (zakres: 22,6-110,1) IU/kg/pacjenta ▪ mediana EDs: 75 (zakres: 1-87)^{###} 	bd.	—
<i>Blanchette 2008</i> (N=53 – populacja ogółem, N=46 – populacja z ciężką HA) [dane dla pop. ogólnej z publikacji <i>Blanchette 2008</i> , dla pop. z ciężką HA w wieku 10-17 lat (aktywność FVIII <1%) z publikacji <i>Fischer 2011</i>]	<p><u>populacja ogółem:</u> mediana: 156 (zakres: 14-384)</p> <p><u>populacja chorych z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%):</u> mediana: 396 (IQR: 260; 455) dni</p>	<p><u>populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana skumulowanej dawki rAHF-PFM na pacjenta wyniosła $6,64 \times 10^3$ (zakres: $0,67-19,9 \times 10^3$) IU/kg ▪ profilaktyka standardowa: średnia 107,3 (SD: 19,7), mediana 103,8 (zakres: 93,1-118,3) IU/kg/tydz. ▪ profilaktyka standardowa: średnia 34,2 (SD: 5,3), mediana 33,8 (zakres: 30,0-37,9) IU/kg/wlew ▪ profilaktyka zmodyfikowana: średnia 117,0 (SD: 71,8), mediana 100,1 (zakres: 60,9-153,1) IU/kg/tydz. ▪ profilaktyka zmodyfikowana: średnia 48,8 (SD: 21,6), mediana 45,5 (zakres: 32,1-57,3) IU/kg/wlew ▪ łączna liczba wlewów: 7980 ▪ mediana EDs: mediana 156 (zakres: 14-384) podczas mediany dni uczestnictwa w badaniu wynoszącej 386 (zakres: 141-933) <p><u>populacja chorych z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 108 (IQR: 82; 152) IU/kg/tydz. 	<p><u>populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana dawki użyta do leczenia krwawień: 34,7 (zakres: 8-161) UI/kg/wlew ▪ mediana skumulowanej dawki na epizod krwawienia: 46,6 (zakres: 16-410) IU/kg ▪ mediana dawki na epizod krwawienia pourazowego: 48,7 (zakres: 21-353) IU/kg ▪ mediana dawki na epizod krwawienia spontanicznego: 31,6 (zakres: 21-150) IU/kg 	—

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
		<ul style="list-style-type: none"> mediana liczby wlewów na tydzień wyniosła 2,9 (IQR: 2,3; 3,0) 		
produkt NovoEight (turoctocog alfa)				
<p><i>Tarantino 2004</i> (N=47) [dane dla pop. ogólnej z publikacji <i>Tarantino 2004</i>, dla pop. z ciężką HA w wieku 10-17 lat (aktywność FVIII <1%) z publikacji <i>Fischer 2011</i>]</p>	<p>populacja chorych z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%); mediana: 293 (IQR: 261; 336) dni</p>	<p>populacja chorych z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%); <ul style="list-style-type: none"> mediana 86 (IQR: 78; 92) IU/kg/tydz. mediana liczby wlewów na tydzień wyniosła 2,7 (IQR: 2,5; 2,8) </p>	bd.	—
<p><i>guardian™3</i> (N=63)</p>	4,5 mies.	<ul style="list-style-type: none"> średnia 462 IU/kg/mies. średnia 36,8 IU/kg[^] w leczeniu profilaktycznym 	<ul style="list-style-type: none"> średnia 54,2 IU/kg/krwawienie 	—
<p><i>guardian™2</i> (dane z publikacji <i>Ozelo 2015</i>, N=78)</p>	około 3 lata (255,9 pacjentów-lat)	ok. 40 IU/kg	bd.	—
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)				
<p><i>GENA-03</i> (N=59)</p>	średnia 89,8 (SD: 22,3) EDs	<ul style="list-style-type: none"> średnia 38,9 (SD: 7,2) IU/kg/wlew 5316 wlewów średnia EDs: 89,8 (SD: 22,3) miesięczna dawka^{^^}: 528,8 (SD: 112,1) IU/kg 	<ul style="list-style-type: none"> średnia 45,1 (SD: 12,61) IU/kg/wlew pojedyncze krwawienie: średnia 95,9 (SD: 169,3) IU/kg; mediana 43,9 (zakres: 25-1521) IU/kg dla 108 epizodów krwawień u 32 chorych 	—
<p><i>GENA-13</i> (N=49)</p>	średnia 415 (SD: 107) EDs	<ul style="list-style-type: none"> średnia 38,6 (SD: 6,7), mediana 36,5 (zakres: 28,5-61,0) IU/kg/wlew średnia długość leczenia profilaktycznego: 29,2 (SD: 6,8), mediana 30,0 (zakres: 9,5- 	<ul style="list-style-type: none"> pojedyncze krwawienie: mediana 47,4 (zakres: 24,6-351,3) IU/kg/krwawienia mediana 39,8 (zakres: 24,6-111,1) IU/kg/wlew liczba wlewów: 485 	—

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
		52,0) miesięcy ■ łączna liczba wlewów: 19725 wlewów (przez 19705 EDs)^^^ ■ miesięczna dawka w schemacie EOD: 590,4 (SD: 100,3) IU/kg ■ miesięczna dawka w schemacie 3xtydz.: 478,7 (SD: 72,2) IU/kg ■ miesięczna dawka: 551,1 (SD: 110,2) IU/kg		
<i>NuProtect</i> (N=13 w leczeniu doraźnym i N=45 w profilaktyce [®])	mediana 43,0 (zakres: 4-120) EDs (dla N=66)	■ średnia 39,1 (zakres: 20,4-104,2) IU/kg/EDs ■ łączna liczba wlewów: 3275 wlewów (przez 3186 EDs) ■ średnia EDs: 70,8 (zakres 5-115) w ciągu 9,2 mies. (zakres: 1,1-22,3)	■ pojedyncze krwawienie: średnia 47,3 (SD: 41,1) IU/kg/EDs w ciągu średnio 1,3 (SD: 0,95) wlewu	—

Badanie	Okres obserwacji	Profilaktyka pierwotna	Leczenie krwawień	Dodatkowe informacje
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)				
Kids A-LONG (N=69)	mediana: 6,12* mies.	<p style="text-align: center;"><u>populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 88,11 (IQR: 80,29; 103,1) IU/kg/tydz.** ▪ u 61 (88,4%) chorych ≥ 50 EDs <p style="text-align: center;"><u>dzieci w wieku < 6 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 91,63 (IQR: 84,72; 104,56) IU/kg/tydz. <p style="text-align: center;"><u>dzieci w wieku 6 do <12 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 86,88 (IQR: 79,12; 103,08) IU/kg/tydz. 	<p style="text-align: center;"><u>populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana przeciętnej dawki: 49,69 (zakres: 13,9-91,3) IU/kg/wlew ▪ mediana skumulowanej dawka/krwawienie: 54,9 (zakres: 13,9; 200,0) <p style="text-align: center;"><u>dzieci w wieku < 6 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana przeciętnej dawki: 51,35 (zakres: 13,9-91,3) IU/kg/wlew ▪ mediana skumulowanej dawka/krwawienie: 56,40 (zakres: 13,9-200,0) <p style="text-align: center;"><u>dzieci w wieku 6 do <12 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana przeciętnej dawki: 48,15 (zakres: 14,0-77,0) IU/kg/wlew ▪ mediana skumulowanej dawka/krwawienie: 53,49 (14,0-196,60) 	—
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat:</u> mediana 99,9 (IQR: 88,6; 114,2) IU/kg/tydz.; mediana 5133,1 IU/kg/rok ▪ <u>6 do <12 lat:</u> mediana 91,2 (IQR: 81,0; 107,9) IU/kg/tydz.; mediana 4819,8 IU/kg/rok*** 	<p style="text-align: center;"><u><6 lat:</u> mediana 43,86 (IQR: 28,57; 72,82)[#] IU/kg/wlew (w ramach profilaktyki indywidualnej)</p> <p style="text-align: center;"><u>6 do <12 lat:</u> mediana 49,27 (IQR: 37,49; 58,24)^{##} IU/kg/wlew w grupie 6 do <12 lat (w ramach profilaktyki indywidualnej)</p> <p style="text-align: center;">57,46 IU/kg/wlew w grupie <6 lat (w ramach profilaktyki zmodyfikowanej)</p>	—

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** mediana przeciętnego okresu między dawkami (IQR) wyniosła: 3,49 (3,46; 3,51) dnia; u dzieci w wieku < 6 lat mediana 3,50 (IQR: 3,47; 3,51), a w wieku 6-< 12 lat 3,49 (3,46; 3,51);

*** w porównaniu do częstości wcześniej stosowanego profilaktyki u 78,7% chorych nie stwierdzono zmian dawki tygodniowej, u 11,5% odnotowano jej redukcję, a u 9,8% jej zwiększenie;

@ profilaktykę pierwotną chorzy otrzymywali: 3×tydz. (3 chorych), EOD (4), 2×tydz. (21), zmodyfikowana (1×tydz.), co 2 tydzień (1); dodatkowo 8 pacjentów otrzymywało terapię łączoną: leczenie doraźne (3-12 EDs)/profilaktyka 2×tydz. (3 chorych) i leczenie doraźne (2-11 EDs)/profilaktyka 1×tydz. (5 chorych); 13 pacjentów poddano leczeniu okołooperacyjnemu (w czasie 14 zabiegów);

-
- @@ bez chorych poddanych ITI;
- # przy krwawieniach spontanicznych mediana 68,49 (IQR: 43,86; 85,03) IU/kg/wlew, a przy pourazowych mediana 34,78 (IQR: 28,57; 42,86);
- ## przy krwawieniach spontanicznych mediana 39,89 (IQR: 26,87; 58,22) IU/kg/wlew, a przy pourazowych mediana 52,06 (IQR: 42,66; 59,98);
- ### podano dane z wyłączeniem 11 chorych, którzy otrzymali terapię ITI;
- ^ większość pacjentów (75%) zaczęło terapię w dawce podawanej 3xtydz.;
- ^^ dane odnośnie krwawień dotyczą tylko podania doraźnego stosowanego w ramach terapii klinicznie rozpoznanego krwawienia w obrębie stawów;
- ^^^ dane dla populacji pacjentów (N = 49) uwzględnionych w badaniu *GENA-13 (Klukowska 2018)*;
- ^^^^ ogółem podczas trwania badania średnia liczba wlewów wyniosła 418,7 (SD: 110,8) (bez względu na to czy lek był podawany w profilaktyce pierwotnej, leczeniu krwawień, w ramach profilaktyki okołoza-
biegowej czy przy ocenie IR) – łączna dawka 27507115 IU.

W przypadku **produkt Kogenate** średnia dawka stosowana w ramach profilaktyki wyniosła 43,1 i 51,4 IU/kg (odpowiednio w Ameryce Północnej i Unii Europejskiej), a mediana 27,1 IU/kg/wlew (odpowiednio próby *Kreuz 2005* i *PAC*). Z kolei średnia dawka stosowana w przypadku krwawienia wynosiła: 46,9 IU/kg w Ameryce Północnej, 56,7 IU/kg w Unii Europejskiej (*Kreuz 2005*) oraz 25,0 IU/kg/wlew podczas fazy profilaktyki i 15,9 IU/kg/wlew podczas fazy tylko leczenia doraźnego z badania *PAC*. Mediana liczby wlewów w leczeniu krwawień na pacjenta z krwawieniem była wyższa podczas fazy leczenia doraźnego w porównaniu do fazy profilaktyki próby *PAC*, odpowiednio 19,5 i 1,0. Dane z badań *JOS* i *PAC* wskazują, że zużycie leku było większe podczas profilaktyki niż w przypadku stosowania tylko terapii doraźnej – całkowite zużycie leku wyniosło odpowiednio 11289372 IU i 3736807 IU, a mediana zużycia leku odpowiednio 1068,62 IU/kg i 345,89 IU/kg.

W badaniach oceniających **produkt Advate** mediana dawki stosowanej w profilaktyce wyniosła: 45,7 IU/kg/pacjenta w próbie *Auerswald 2012*, 103,8 IU/kg/tydz. i 100,1 IU/kg/tydz. (odpowiednio profilaktyka standardowa i zmodyfikowana) w badaniu *Blanchette 2008* i 86 IU/kg/tydz. w próbie *Tarantino 2004* (dane dla populacji chorych z aktywnością FVIII <1%). Tylko w badaniu *Blanchette 2008* podano informacje na temat dawkowania podczas występowania krwawień – mediana dawki leczenia doraźnego/wlew wyniosła 34,7 IU/kg, a mediana skumulowanej dawki na epizod krwawienia 46,6 IU/kg.

W przypadku prób dotyczących **produktu NovoEight** podano, że średnia dawka profilaktyki wynosiła 36,8 IU/kg w krótszym okresie leczenia i ok. 40 IU/kg w dłuższym okresie terapii (odpowiednio badania *guardianTM3* i *guardianTM1*). W badaniu *guardianTM3* średnia dawka analizowanego leku przypadająca na epizod krwawienia wyniosła 54,2 IU/kg.

W badaniach, w których pacjenci otrzymywali **produkt Nuwiq** (*GENA-03*, *GENA-13* i *NuProtect*), średnia dawka stosowana w ramach profilaktyki wyniosła odpowiednio 38,9 IU/kg/wlew, 38,6 IU/kg/wlew i 39,1 IU/kg/EDs. Z kolei średnia dawka przypadająca na terapię pojedynczego krwawienia wynosiła odpowiednio 95,9 IU/kg, 47,4 IU/kg i 47,3 IU/kg/EDs.

W ocenie **produktu Elocta** wykazano, że w krótszym okresie terapii (próba *Kids A-LONG*) mediana dawki profilaktyki wyniosła dla dzieci w wieku <6 lat 91,63 IU/kg/tydz., a dla pacjentów w wieku 6-<12 lat 86,88 IU/kg/tydz. W dłuższym okresie leczenia dawki te były zbliżone i wyniosły odpowiednio 99,9 IU/kg/tydz. i 91,2 IU/kg/tydz. Z kolei mediana przeciętnej dawki stosowanej do leczenia krwawień wyniosła 51,35 IU/kg/wlew u dzieci młodszych i 48,15 IU/kg/wlew u dzieci starszych w krótszym okresie stosowania leku

(*Kids A-LONG*). Podobne mediany dawki odnotowano w dłuższym okresie terapii, odpowiednio 43,86 IU/kg/wlew i 49,27 IU/kg/wlew (w ramach profilaktyki indywidualnej).

Szczegółowe informacje o schematach stosowanego leczenia na początku i na końcu w analizowanych badaniach zawiera kolejna tabela. W badaniu *Kreuz 2005*, w którym stosowano **produkt Kogenate Bayer** podano, że regularną profilaktykę stosowała wyjściowo większość chorych (65,7% z Unii Europejskiej i 55,4% z Ameryki Północnej). Tak samo było na końcu tej próby, kiedy profilaktykę pierwotną otrzymywało 70,1% pacjentów. Podobnie było w badaniu *Blanchette 2008*, gdzie pacjenci otrzymywali **produkt Advate** – profilaktykę pierwotną lub taki schemat w postaci zmodyfikowanej otrzymywało wyjściowo 92% chorych, a na końcu badania 94% pacjentów. Z kolei na początku badania *Auerswald 2012* przeważała terapia doraźna (85,5%) – na koniec tej próby najwięcej pacjentów otrzymywało jednak schemat mieszany (56%). Także w próbie *NuProtect*, oceniającej **produkt Nuwiq**, większość pacjentów dostawała na początku profilaktykę pierwotną (68,2%). W badaniu *guardian^{TM3}* (**produkt NovoEight**) podano jedynie, że większość (75%) pacjentów otrzymywało na początku profilaktykę pierwotną w schemacie 3xtydz. Jak podano w badaniu *Kids A-LONG*, opisującym **produkt Elocta**, w krótszym okresie terapii większość analizowanych pacjentów zredukowała częstość przyjmowania profilaktyki (z EOD i 3xtydz.) do 2xtydz., który to schemat stosowało około 89% pacjentów. Z kolei w dłuższym okresie leczenia (*ASPIRE*) 94,6% tych pacjentów pozostało na takiej częstości podań leku, a tylko pojedynczy chorzy mogli otrzymywać lek rzadziej (co 4 lub 5 dni).

Tabela 41. Schematy stosowanego leczenia na początku i na końcu badań opisujących komparatory dla produktu Afstyła (w próbach, w których dopuszczalna była zmiana).

Badanie	Schematy/częstość przyjmowania dawki na początku badania	Schematy/częstość przyjmowania dawki na końcu badania
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)		
<i>Kreuz 2005</i> (N=61)	podano, że regularną profilaktykę otrzymywało 65,7% pacjentów z Unii Europejskiej oraz 55,4% chorych z Północnej Ameryki, zaś wstępne (<i>initial</i>) leczenie krwawień pourazowych oraz spontanicznych odpowiednio 11,9% i 2,3% w Unii Europejskiej oraz 7,3% i 3,5% pacjentów z Ameryki Północnej	profilaktyka pierwotna: 43 (70,1%*) leczenie doraźne: 14 (23,0%*)^
produkt Advate (octocog alfa)		
<i>Auerswald 2012</i> (N=55)	profilaktyka pierwotna: 3 (5,5%) profilaktyka pierwotna zmodyfikowana: 5 (9,1%) leczenie doraźne: 47 (85,5%)	terapia mieszana: 29 (56%)** profilaktyka pierwotna: 3 (6%)** profilaktyka pierwotna zmodyfikowana: 3 (6%)** podano, że chorzy otrzymujący wyjściowo leczenie doraźne często przechodzili na profilaktykę pierwotną

Badanie	Schematy/częstość przyjmowania dawki na początku badania	Schematy/częstość przyjmowania dawki na końcu badania
<i>Blanchette 2008</i> (N=53)	profilaktyka pierwotna: 20 (37,7%)* profilaktyka pierwotna zmodyfikowana: 29 (54,7%)* leczenie doraźne: 4 (7,5%)*	profilaktyka pierwotna: 15 (28,3%)* profilaktyka pierwotna zmodyfikowana: 35 (66,0%)* leczenie doraźne: 3 (5,7%)*
produkt NovoEight (turoctocog alfa)		
<i>guardianTM3</i> (N=63)	podano, że większość (75%) chorych rozpoczęła profilaktykę pierwotną w schemacie 3xtydz. oraz, że z 13 pacjentów, którzy w ciągu trwania badania zmieniali schemat dawkowania tylko raz, 9 (69%) przeszło z otrzymywania leku w schemacie EOD do dawkowania 3xtydz.	
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)		
<i>GENA-13</i> (N=49)	podano, że 23 (46,9%) pacjentów otrzymywało profilaktykę pierwotną w schemacie EOD, a 21 (42,9%) pacjentów w schemacie 3xtydz. ^^	
<i>NuProtect</i> (N=66)	podano, że w 45 (68,2%) chorych stosowało profilaktykę pierwotną (w tym: 3xtydz. 6,7% tych chorych, EOD 8,9%, 2xtydz. 46,7%, 1xtydz. 35,6%, a EOW 2,2%), a leczenie doraźne 13 (19,7%) pacjentów; ponadto 8 (12,1%) chorych otrzymywało terapię mieszaną (doraźne [3-12 EDs]/profilaktykę 2xtydz. 37,5% tych pacjentów i doraźne [2-11 EDs]/profilaktykę 1xtydz. 62,5%)	
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)		
<i>Kids A-LONG</i> (N=69)	podano, że 46/62 (74,2%) chorych zredukowało częstość przyjmowania leku w odniesieniu do wcześniej stosowanej profilaktyki FVIII – z EOD (16 chorych), 3xtydz. (31), 2xtydz. (13) i 1xtydz. (2) do EOD (1 chory), 3xtydz. (1), co 3 dni (5) i 2xtydz. (55)	
<i>ASPIRE</i> (N=61)	podano, że 94,6% (53/56) chorych z badania <i>Kids A-LONG</i> pozostało na otrzymywaniu leku 2xtydz., a dwóch wydłużyło okres między kolejnymi podaniami leku (do co 4 lub co 5 dni) zaznaczono, że większość pacjentów nie zmieniła częstości dawkowania w odniesieniu do stosowanego w ramach profilaktyki FVIII na końcu próby <i>Kids A-LONG</i> – z 3xtydz. (1), co 3 dni (4) i 2xtydz. (56) do 3xtydz. (1), co 3 dni (5) i 2xtydz. (53), co 4 dni (1) i co 5 dni (1)	
*	obliczono na podstawie dostępnych danych;	
**	na 52 pacjentów (3 chorych przerwało badanie zbyt wcześnie, by zostać uwzględnionym w tej analizie), dwóch pacjentów otrzymywało ITI;	
^	pozostali chorzy otrzymywali ITI;	
^^	5 (10,2%) pacjentów nie mogło zostać przypisanych do żadnego schematu leczenia, gdyż nie przestrzegali żadnego ze zdefiniowanych dawkowań.	

7.5 Ocena parametrów farmakokinetycznych (PK)

Ocenę parametrów farmakokinetycznych przedstawiono w populacji dzieci w badaniach *Barnes 2006*, *Kreuz 2005*, *Blanchette 2008*, *guardianTM3*, *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect* oraz *Kids A-LONG*. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej. Jeżeli w próbie podano wyniki z użyciem różnych metod oceny tych parametrów, wypisywane dane jak najbardziej zgodne z metodami zastosowanymi w głównym badaniu opisującym produkt Afstyła (z wykorzystaniem testu chromogennego [z ang. *chromogenic assay*]).

Tabela 42. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Podgrupa (liczba chorych)	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	$t_{1/2}$ [h]	AUC _(0-last) [IU·h/dl]	CL [ml/h·kg]	MRT [h]	V _{SS} [ml/kg]	C _{max} [IU/dl]
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)								
<i>Barnes 2006</i>	<18 lat (N=20)	średnia 1,87 (95% CI: 1,7; 2,04), (zakres: 1,25-2,76) [(U/ml)/(U/kg)]	średnia 10,7 (95% CI: 9,7; 11,8), (zakres 7,8-15,3)	średnia 13,2 [U·h/ml]	średnia 4,1	średnia 15,1	średnia 59,2	bd.
<i>Kreuz 2005</i>	≤4 lata (N=61)	średnia 2,04 (SD: 1,0) [%/kg/IU]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
produkt Advate (octocog alfa)								
<i>Blanchette 2008</i>	ITT (N=52)	średnia 1,88 (SD: 0,42)	średnia 9,71 (SD: 1,89)	średnia 1260 (SD: 430)***	średnia 4,43 (SD: 1,40)	średnia 12,2 (SD: 3,1)	średnia 51,4 (SD: 12,3)	średnia 95,0 (SD: 22,4)
	PP (N=47)	średnia 1,90 (SD: 0,43)	średnia 9,88 (SD: 1,89)	średnia 1291 (SD: 440)***	średnia 4,33 (SD: 1,42)	średnia 12,5 (SD: 3,1)	średnia 51,4 (SD: 12,9)	średnia 95,6 (SD: 23,3)
produkt NovoEight (turoctocog alfa)								
<i>guardian™3</i> średnia (SD)	0-5 lat (N=14)	0,0224 (0,0062) [(U/ml)/(U/kg)]	9,99 (1,71)	12,21 (4,38) [IU·h/ml]	4,60 (1,75)	bd.	bd.	bd.
	6-11 lat (N=14)	0,0248 (0,0056) [(U/ml)/(U/kg)]	9,42 (1,52)	14,36 (3,48) [IU·h/ml]	3,70 (1,00)	bd.	bd.	bd.
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)								
<i>GENA-03</i> średnia (SD)	2-5 lat (N=13)	1,87 (0,27) [%/IU/kg]	9,49 (3,32)	podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku 0,22 (0,10) [(h·IU/ml)/(IU/kg)]	5,40 (2,37)	11,92 (4,93)	55,32 (7,09)	0,02 (0,003) [(IU/ml)/(IU/kg)]
	6-12 lat	1,88 (0,44)	9,99 (1,88)	podano wartość AUC znor-	4,33 (1,21)	12,74 (2,34)	54,45 (14,80)	0,02 (0,004)

Afstyla® (Ionoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Podgrupa (liczba chorych)	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	t _{1/2} [h]	AUC _(0-last) [IU·h/dl]	CL [ml/h·kg]	MRT [h]	V _{SS} [ml/kg]	C _{max} [IU/dl]
	(N=13**)	[%/IU/kg]		malizowaną na 1 IU/kg leku 0,25 (0,06) [(h·IU/ml)/(IU/kg)]				[(IU/ml)/(IU/kg)]
	2-12 lat (N=26**)	1,88 (0,35) [%/IU/kg]	9,73 (2,69)	podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku 0,23 (0,08) [(h·IU/ml)/(IU/kg)]	4,89 (1,95)	12,31 (3,85)	54,90 (11,21)	0,02 (0,004) [(IU/ml)/(IU/kg)]
GENA-13 średnia (SD), mediana (zakres)	2-5 lat (N=25)	1,55 (0,39), 1,62 (0,58-2,34) [%/IU/kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	6-12 lat (N=21)	1,90 (0,33), 1,82 (1,50-2,88) [%/IU/kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	2-12 lat (N=46)	1,71 (0,40), 1,74 (0,58-2,88) [%/IU/kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
NuProtect ocena w pierwszych 6 mies.	1,1 rok (N=33)	średnia 1,4 (SD: 0,6), mediana 1,6 [%/IU/kg]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)								
Kids A-LONG średnia (95% CI)	0 do <6 lat (N=20)	1,92 (1,80; 2,04)	12,67 (11,23; 14,11)	AUC _(0-inf) [IU·h/ml] 30,04 (26,45; 33,63)^	3,60 (3,13; 4,07)	17,24 (15,40; 19,07)	58,58 (54,90; 62,27)	bd.
	≥6 do <12 lat (N=19)	2,44 (2,07; 2,80)	14,88 (11,98; 17,77)	AUC _(0-inf) [IU·h/ml] 41,87 (34,00; 49,75)^	2,78 (2,44; 3,13)	20,90 (17,06; 24,74)	52,13 (45,25; 59,01)	bd.

** w ocenie brakowało jednej wartości;

*** AUC_{0-48h}: ITT: średnia 1208 (SD: 391); PP: średnia 1236 (SD: 401);

pacjenci, u których nie stwierdzono wystąpienia inhibitora;

^ podano DNAUC – podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku [(IU·h/dl)/(IU/kg)];

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*); C_{\max} – maksymalna aktywność leku, jaka jest osiągnięta we krwi po podaniu; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu (z ang. *Area Under the Curve*), $AUC_{(0-\text{last})}$ czas od zera do momentu ostatniej mierzalnej aktywności leku, $AUC_{(0-\text{inf})}$ czas z ekstrapolacją od zera do nieskończoności; $t_{1/2}$ – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

Średnie wartości odzysku przyrostowego, który wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększaniu aktywności czynnika krzepnięcia, były podobne dla wszystkich ocenianych produktów i głównie mieściły się w zakresie 1,71-2,04 %/IU/kg. Nieco mniejsze wartości odnotowano w badaniu *NuProtect* oraz w populacji dzieci młodszych z próby *GENA-13* (odpowiednio 1,4 i 1,55; **produkt Nuwiq**), a wyższe w badaniu *Kids A-LONG* w populacji dzieci starszych (2,44, **produkt Elocta**). Okres półtrwania także był dla większości analizowanych produktów podobny i wynosił około 10 godzin – tylko w próbie oceniającej **produkt Elocta**, czyli preparat o przedłużonym działaniu był on dłuższy i wyniósł 12,67 i 14,88 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych (*Kids A-LONG*). Podobnie było w przypadku oceny średniego czasu obecności leku w organizmie, który mieścił się w zakresie 11,92-15,1 w zależności od grupy wiekowej badań oceniających **produkty Kogenate Bayer, Advate i Nuwiq**, podczas, gdy w badaniu *Kids A-LONG* (**produkt Elocta**) czas ten wyniósł 17,24 i 20,90 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych. Podobne wartości między poszczególnymi produktami uzyskano także w ocenie średniej wartości klirensu (w większości 4,1-5,4 ml/h·kg), z wyjątkiem badania *Kids A-LONG*, w którym ocenie poddano **produkt Elocta** – wartości 3,60 ml/h·kg w podgrupie dzieci młodszych i 2,78 ml/h·kg w podgrupie dzieci starszych wskazują na wolniejszą prędkość usuwania leku z organizmu.

7.6 Skuteczność kliniczna

W opisie skuteczności komparatorów dla produktu Afstyła uwzględniono te punkty końcowe, które można było porównać z danymi przedstawionymi w badaniach dla produktu Afstyła. Z publikacji wypisywano dane dla chorych w wieku < 18 lat. W sytuacji, gdy w badaniach uwzględniających chorych z aktywnością FVIII $\leq 2\%$ dostępne były dane dla populacji ogółem normy oraz dla pacjentów z aktywnością FVIII $\leq 1\%$ normy, opisywano te drugie. Ponieważ większość badań była próbami bez randomizacji i grupy kontrolnej, aby nie obniżyć bardziej wiarygodności opisanych w nich wyników nie czytywano dodatkowych danych z wykresów zamieszczonych w publikacjach.

7.6.1 Opis krwawień

W tabeli zamieszczonej poniżej zebrano informacje na temat liczby krwawień, odsetka chorych, u których wystąpiły, ich przyczyn oraz stopnia ich nasilenia.

Tabela 43. Odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami krwawienia w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa†	Liczba krwawień, n (%)	Odsetek chorych z krwawieniem	Przyczyna krwawienia			Klasyfikacja krwawienia		
					spontaniczne	pourazowe	brakujące dane	łagodne/umiarkowane	ciężkie	brakujące dane
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)										
<i>Giangrande 2002</i>	średnia 85 (zakres: 5-272) EDs	≤4 lata (N=31)	395 (leczone podaniami doraźnymi)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Kreuz 2005</i>	średnia 150 (SD: 128) EDs	≤4 lata (N=61)	1178 (leczone rFVIII-FS)	bd.	bd.	bd.	bd.	1048 (89,0%)*	91 (7,7%)	39 (3,3%)
<i>PAC</i>	mediana 80,0 (zakres: 59,0-94,0) dni	<15 lat (N=30); leczenie doraźne	422	30 (100%)	bd.	bd.	bd.	405 (96,0%)*	17 (4,0%)	0 (0%)
	mediana 91,5 (zakres: 79,0-100,0) dni	<15 lat (N=30)	22	11 (36,7%)*	bd.	bd.	bd.	21 (95,4%)*	1 (4,5%)	0 (0%)
<i>ReCARE</i>	chorych włączano między 1 grudnia 2007 a 31 maja 2013	2-<18 lat (N=181#####)	564 [§]	106 (58,6%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
produkt Advate (octocog alfa)										
<i>EPIC</i>	bd. (badania zostało przerwane przedwcześnie)	<1 r.ż. (N=19)	193	19 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (0,5%*) [®]	bd.
<i>Auerswald 2012</i>	mediana 75	<6 lat (N=55)	633 u 50	44 (80%*) (pa-	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Afstyla® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa†	Liczba krwawień, n (%)	Odsetek chorych z krwawieniem	Przyczyna krwawienia			Klasyfikacja krwawienia		
					spontaniczne	pourazowe	brakujące dane	łagodne/umiarkowane	ciężkie	brakujące dane
	(zakres: 1-87) EDs		chorych, w tym 517 leczonych podaniami doraźnymi	chorych, którzy otrzymali leczenie doraźne)						
<i>Blanchette 2008</i>	mediana 156 (zakres: 14-384) EDs	<6 lat (N=53)	409 ^{###}	44 (83%*)	73 (17,8%)	198 (48,4%)	136 (33,3%) ^{@@}	bd.	bd.	bd.
	mediana 396 (IQR: 260; 455) dni	1-6 lat (N=46) ^{@@@}	202	35 (76%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Tarantino 2004</i>	mediana 293 (IQR: 261; 336) dni	10-17 lat (N=47) ^{@@@}	255	39 (83%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
produkt NovoEight (turoctocog alfa)										
<i>guardianTM3</i>	4,5 mies.	0-5 lat (N=31)	53	20 (65%*)	9 (17,0%)	44 (83,0%)	0 (0,0%)	48 (90,6%)	5 (9,4%)	0 (0,0%)
		6-11 lat (N=32)	73	21 (66%*)	31 (42,5%)	40 (54,8%)	2 (2,7%)	67 (91,8%)	3 (4,1%)	3 (4,1%)
		0-11 lat (N=63)	126	41 (65%)	40 (31,7%)	84 (66,7%)	2 (1,6%)	115 (91,3%)	8 (6,3%)	3 (2,4%)
<i>guardianTM1</i>	6 mies.	12-17 lat (N=24)	67	15 (63%)	38 (56,7%)	25 (37,3%)	4 (6,0%) [^]	61 (91,0%)	6 (9,0%)	0 (0,0%)
<i>guardianTM2</i>	ok. 3 lata (255,9 pacjen-	0-5 lat (N=27)	59	18 (66,7%)	27 (45,8%)	32 (54,2%)	0 (0,0%)	56 (94,9%)	3 (5,1%)	0 (0,0%)

Afstyla® (onococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa†	Liczba krwawień, n (%)	Odsetek chorych z krwawieniem	Przyczyna krwawienia			Klasyfikacja krwawienia		
					spontaniczne	pourazowe	brakujące dane	łagodne/umiarkowane	ciężkie	brakujące dane
	to-lat)	6-11 lat (N=28)	80	20 (71,4%)	10 (12,5%)	70 (87,5%)	0 (0,0%)	73 (91,3%)	7 (8,8%)	0 (0,0%)
		12-17 lat (N=23)	81	19 (82,6%)	43 (53,1%)	37 (45,7%) ^{^^}	0 (0,0%)	70 (86,4%)	11 (13,6%)	0 (0,0%)
		0-5 lat (N=27)	147	20 (74,1%)	53 (36,1%)	94 (63,9%)	0 (0,0%)	132 (89,8%)	15 (10,2%)	0 (0,0%)
	>4 lata (451,6 pacjento-lat)	6-11 lat (N=28)	205	22 (78,6%)	44 (21,5%)	161 (78,5%)	0 (0,0%)	185 (90,2%)	20 (9,8%)	0 (0,0%)
		12-17 lat (N=23)	146	21 (91,3%)	84 (57,5%)	61 (41,8%) ^{^^^}	0 (0,0%)	126 (86,3%)	20 (13,7%)	0 (0,0%)
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)										
GENA-03	średnia 89,8 (SD: 22,3) EDs	średnia 6,1 lat (N=59)	129 [#]	39 (66,1%*)	45 (34,9%)	74 (57,4%)	10 (7,7%) ^{^^^^}	bd.	bd.	bd.
			108 ^{##}	32 (54,2%*)	36 (33,3%)	65 (60,2%)	7 (6,5%) ^{^^^^}	bd.**	bd.**	bd.
GENA-13	średnia 415 (SD: 107) EDs	średnia 6,7 lat (N=49)	336 [#] (z czego 311 poddano leczeniu)	41 (83,7%*)	81 (24,1%)	209 (62,2%)	46 (13,7%*) (pooperacyjne, inne lub nieudokumentowane)	bd. ^{\$\$}	bd. ^{\$\$}	bd.
NuProtect	mediana 43,0 (zakres: 4-120) EDs	mediana 13 miesięcy (N=45)	120 ^{****}	34 (75,5%*)	31 (25,8%)	87 (72,5%)	2 (1,7%), niesklasyfikowane	bd.***	bd.***	bd.
produkt Elocta (efmorococog alfa)										
Kids A-LONG	mediana: 6,12* mies.	0-12 lat (N=69)	86	37 (53,6%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Wang 2018	średnia 232	0-18 lat	19*	8 (53,3%*)	17 (89,5%*)	2 (10,5%*)	bd.	bd.	bd.	bd.

Afstyla® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa†	Liczba krwawień, n (%)	Odsetek chorych z krwawieniem	Przyczyna krwawienia			Klasyfikacja krwawienia		
					spontaniczne	pourazowe	brakujące dane	łagodne/umiarkowane	ciężkie	brakujące dane
	(zakres:133-329) EDs††	(N=15*)								
ASPIRE	mediana: 23,9 tyg.	<6 lat (N=30)	23	9 (30%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		6 do <12 lat (N=31)	28	16 (51,6%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
* obliczono na podstawie dostępnych danych;					##	108 było leczonych doraźnie ludzkim rFVIII; nie stwierdzono poważnych, zagrażających życiu krwawień;				
** 61 (56,5%) krwawień zostało uznanych za łagodne (<i>minor</i>), 46 (42,6%) za umiarkowane do poważnych (<i>moderate-to-major</i>), a w przypadku 1 (0,9%) nie była znana jego ciężkość;					###	poddane analizie <i>per-protocol</i> z łącznie odnotowanych 430 krwawień;				
*** 84 (70%) krwawienia zostały uznane za łagodne (<i>minor</i>), a 36 (30%) za umiarkowane do poważnych (<i>moderate-to-major</i>);					####	przeliczono na populację <i>per-protocol</i> ;				
**** leczeniu poddano łącznie 354 krwawienia (założono, że liczba dotyczy zarówno profilaktyki, jak i leczenia doraźnego) – w tabeli podano informacje na temat liczby krwawień u pacjentów otrzymujących profilaktykę pierwotną;					\$	w tym u 2 pacjentów zagrażające życiu, u 4 w niebezpiecznym miejscu ciała oraz u 4 poważne;				
@ uraz głowy; 172 (89,1%) krwawienia wystąpiły podczas profilaktyki stosowanej 1×tydz., 14 (7,3%) podczas profilaktyki stosowanej 2×tydz., a w przypadku 7 krwawień schemat dawkowania nie był znany;					\$\$	182 (54,2%) krwawień uznanych za łagodne (<i>minor</i>), 146 (43,5%) za umiarkowane do poważnych (<i>moderate to minor</i>), a 5 (1,5%) za poważne i zagrażające życiu (ciężkość 3 nie była udokumentowana); poważne i zagrażające życiu wystąpiły u dzieci starszych (4 z nich były pourazowe, a jedno spontaniczne; te pierwsze zostały uznane za zagrażające życiu przez pacjenta lub jego rodziców, natomiast w ocenie lekarza nie kwalifikowały się one obiektywnie jako zagrażające życiu);				
@@ dodatkowo 2 krwawienia pooperacyjne (0,5%);					^	inne: 4 (6,0%);				
@@@ chorzy z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%), dane z publikacji Fischer 2011;					^^	inne: 1 (1,2%);				
† w badaniach stosowano profilaktykę pierwotną, chyba, że zaznaczono inaczej;					^^^	spontaniczne/pourazowe: 1 (0,7%);				
†† dla całkowitej liczby chorych z hemofilią A (n = 17, w tym 2 dorosłych);					^^^^	inne.				
# w czasie profilaktyki;										

W badaniach oceniających **produkt Kogenate Bayer** podczas profilaktyki wystąpiło od 22 do 1178 krwawień (ponadto w podgrupie próby *PAC*, w której stosowano leczenie doraźne stwierdzono 422 krwawienia). Odsetek chorych, u których stwierdzono krwawienia był wyższy dla leczenia doraźnego w porównaniu do profilaktyki, odpowiednio 100% (próba *PAC*) vs 36,7% i 58,6% (w badaniach *PAC* i *Re-CARE*). Większość krwawień miała charakter łagodny do umiarkowanego – krwawienia ciężkie występowały rzadko (4-4,5% w badaniu *PAC* i 7,7% w próbie *Kreuz 2005*).

Podczas profilaktyki **produktem Advate** w analizowanych badaniach odnotowano od 109 do 409 krwawień. W porównaniu do populacji ogólnej badania *Blanchette 2008* (aktywność FVIII $\leq 2\%$) w populacji pacjentów, u których aktywność FVIII wynosiła $<1\%$ stwierdzono mniejszą liczbę krwawień, odpowiednio 409 vs 202. W populacji ogólnej tej próby najczęściej obserwowano krwawienia pourazowe (198/409, 48,4%). W próbie *EPIC* podano, że ciężkie krwawienia występowały z częstością 0,5%.

W próbach *guardian^{TM3}* i *guardian^{TM1}*, w których w ramach profilaktyki stosowano **produkt NovoEight**, krwawienia stwierdzono u około 65% pacjentów. Liczba krwawień wyniosła odpowiednio 126 i 67. U pacjentów młodszych (< 11 lat) najczęściej stwierdzano krwawienia pourazowe (66,7%), a u starszych chorych (12-17 lat) spontaniczne (56,7%), odpowiednio badania *guardian^{TM3}* i *guardian^{TM1}*. Ciężkie epizody krwawień nie wystąpiły u więcej niż 10% pacjentów. W dłuższym okresie stosowania (opisanym w badaniu *guardian^{TM2}*) w podgrupie młodszych dzieci kontynuujących terapię produktem NovoEight odnotowano 352 krwawienia, a w podgrupie dzieci starszych 146 krwawień. Wśród chorych w wieku 0-11 lat najczęstsze były krwawienia pourazowe, a wśród pacjentów w wieku 12-17 lat spontaniczne. W zależności od wieku pacjentów ciężkie krwawienia odnotowano u 9,8-13,8% chorych.

U chorych leczonych **produktem Nuwiiq** w ramach profilaktyki odnotowano ponad 100 krwawień (129 w badaniu *GENA-03*, z których leczeniu poddano 108, 336 w próbie *GENA-13*, z których leczeniu poddano 311 [w badaniu uczestniczyli pacjenci kontynuujący terapię z badania *GENA-03*] i 120 w próbie *NuProtect*). Krwawienia te wystąpiły u odpowiednio 66,1%, 83,7% i 75,5% pacjentów. We wszystkich analizowanych badaniach najczęstszą przyczyną krwawień były urazy.

W próbach opisujących profilaktykę pierwotną **produktem Elocta** krwawienia odnotowano u około 50% pacjentów (odpowiednio 86 krwawień w badaniu *Kids A-LONG* i 19 krwawień w próbie *Wang 2018* [w próbie najczęściej stwierdzano krwawienia spontaniczne]). W badaniu *ASPIRE*, w którym chorzy z próby *Kids A-LONG* mogli kontynuować terapię stwierdzono łącznie 51 krwawień u 41% pacjentów.

7.6.2 Miejsce występowania krwawień

Informacje na temat powyższego punktu końcowego odnaleziono w 8 analizowanych badaniach (*PAC*, *guardianTM3*, *guardianTM2*, *guardianTM1*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Tarantino 2004*, *Wang 2018* i *GENA-13*). Z prób przedstawiono informacje, w których miejsce występowania krwawień określono ogólnie (np. mięśnie czy stawy), a nie szczegółowo (np. łokieć, ramię czy nos), ponieważ ogólny opis zastosowano także w badaniach dotyczących produktu Afstyła.

W próbie *PAC*, w której stosowano **produkt Kogenate Bayer**, epizody krwawień najczęściej obejmowały stawy (66,8% w przypadku leczenia doraźnego i 72,7% w ramach profilaktyki). Podobnie było w przypadku prób opisujących **produkt NovoEight** – w krótszym okresie leczenia w populacji chorych w wieku 0-11 lat odsetek chorych z krwawieniami w obrębie stawów wynosił 46,8%, a w wieku 12-17 lat 77,6% (odpowiednio próby *guardianTM3* i *guardianTM1*), natomiast w fazie wydłużonej (opisanej w próbie *guardianTM2*) odpowiednio 60,8% i 77,4%. Mniejszy odsetek krwawień w obrębie stawów stwierdzono w próbach przedstawiających informacje dla **produktu Advate** – w zależności od badania wynosił on 18,6-50%. W badaniu *Wang 2018*, gdzie chorzy otrzymywali **produkt Elocta**, podano tylko, że u 26,3% chorych krwawienia obserwowano w tkance miękkiej i mięśniach, a u pozostałych wystąpiły w konkretnych częściach ciała, np. nosie, ramieniu czy łokciu. Z kolei w próbie *GENA-13*, gdzie chorzy otrzymywali **produkt Nuwiq**, autorzy zaznaczyli, że krwawienia w obrębie stawów stanowiły 30,1% wszystkich obserwowanych.

Szczegółowe informacje w tym zakresie zawiera poniższa tabela.

Tabela 44. Miejsce wystąpienia krwawienia w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	Miejsce wystąpienia epizodów krwawienia, liczba epizodów (%)							
			stawy	stawy z ≥3 krwawieniami w czasie 6 mies. (target joint)	podskórnie	mięśnie	śluzówka	podskórne i/lub śluzówka	inne^	brakujące dane
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)										
PAC	mediana 80,0 (zakres: 59,0-94,0) dni	<15 lat (n=422); leczenie dorażne	282 (66,8%)	bd.	bd.	77 (18,2%)	bd.	57 (13,5%)	3 (0,7%)*	0 (0%)
	mediana 91,5 (zakres: 79,0-100,0) dni	<15 lat (n=22)	16 (72,7%)	bd.	bd.	1 (4,5%)	bd.	4 (18,2%)	0 (0%)*	0 (0%)
produkt Advate (octocog alfa)										
Auerswald 2012	mediana 75 (zakres: 1-87) EDs	<6 lat (n=517)	96 (18,6%*)						inne: 421 (81,4%*)	
Blanchette 2008	mediana 156 (zakres: 14-384) EDs	<6 lat (n=409)	112 (27,4%)*	bd.	bd.	79 (19,3%)	bd.	bd.	201 (49,1%)*	bd.
	mediana 396 (IQR: 260; 455) dni	1-6 lat (46 chorych, n=202)	42* (21%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Tarantino 2004	mediana 293 (IQR: 261; 336) dni	10-17 lat (N=47, n=255)	128* (50%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
produkt NovoEight (turoctocog alfa)										
guardian™3	4,5 mies.	0-5 lat (n=53)	24 (45,3%)	14 (26,4%)	7 (13,2%)	6 (11,3%)	6 (11,3%)	13 (24,5%)*	10 (18,9%)	0 (0,0%)
		6-11 lat	35 (47,9%)	14 (19,2%)	8 (11,0%)	7 (9,6%)	1 (1,4%)	9 (12,3%)*	20 (27,4%)	2 (2,7%)

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	stawy	stawy z ≥3 krwawieniami w czasie 6 mies. (target joint)	Miejsce wystąpienia epizodów krwawienia, liczba epizodów (%)					brakujące dane
					podskórnie	mięśnie	śluzówka	podskórne i/lub śluzówka	inne^	
		(n=73)								
		0-11 lat (n=126)	59 (46,8%)	28 (22,2%)	15 (11,9%)	13 (10,3%)	7 (5,6%)	22 (17,5%)*	30 (23,8%)	2 (1,6%)
<i>guardianTM1</i>	6 mies.	12-17 lat (n=67)	52 (77,6%)	43 (64,2%)	6 (9,0%)	6 (9,0%)	0 (0,0%)	6 (9,0%)*	3 (4,5%)	0 (0,0%)
		0-5 lat (n=59)	25 (42,4%)	8 (13,6%)	bd.	4 (6,8%)	bd.	20 (33,9%)	10 (16,9%)*^^	0 (0,0%)
	około 3 lata (255,9 pacjento-lat)	6-11 lat (n=80)	51 (63,8%)	28 (35,0%)	bd.	7 (8,8%)	bd.	11 (13,8%)	9 (11,3%)	2 (2,5)
<i>guardianTM2</i>		12-17 lat (n=81)	67 (82,7%)	46 (56,8%)	bd.	4 (4,9%)	bd.	2 (2,5%)	8 (9,9%)	0 (0,0%)
		0-5 lat (n=147)	73 (49,7%)	25 (17,0%)	bd.	8 (5,4%)	bd.	41 (27,9%)	24 (16,3%)	0 (0,0%)
	ponad 4 lata (451,6 pacjento-lat)	6-11 lat (n=205)	141 (68,8%)	62 (30,2%)	bd.	17 (8,3%)	bd.	19 (9,3%)	28 (13,7%)	0 (0,0%)
		12-17 lat (n=146)	113 (77,4%)	72 (49,3%)	bd.	11 (7,5%)	bd.	3 (2,1%)	19 (13,0%)	0 (0,0%)
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)										
<i>GENA-13</i>	średnia 415 (SD: 107) EDs	2-12 lat (N=336)	101 (30,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	stawy	Miejsce wystąpienia epizodów krwawienia, liczba epizodów (%)						brakujące dane
				stawy z ≥ 3 krwawieniami w czasie 6 mies. (<i>target joint</i>)	podskórnie	mięśnie	śluzówka	podskórne i/lub śluzówka	inne [^]	
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)										
<i>Wang 2018</i>	średnia 232 (zakres:133-329) EDs [†]	0-18 lat (n=19*)	bd.	0 (0%)	bd.	5 (26,3%)* ^{###}	bd.	bd.	14 (73,7)* [#]	0 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** poza tkanką miękką mięśni (*non-muscle soft tissue*);

*** w tym pourazowych 29% w badaniu *Blanchette 2008* i 51% w próbie *Tarantino 2004*;

**** dodatkowo odnotowano 3 i 1 krwawienie wewnętrzne (*internal*) odpowiednio podczas leczenia doraźnego i profilaktycznego;

w tym: nos (2 krwawienia), ramię (1), łokieć (3), kolano (1), kostka (5), paluch (1), krwawienia wtórne z powodu wypadnięcia zęba mlecznego (1);

w tym 37 (33,0%) pourazowych, 20 (17,9%) spontanicznych i 55 (49,1%) o nieznannej etiologii;

tkanka miękka i mięśnie;

† dla całkowitej liczby chorych z hemofilią A (n = 17, w tym 2 dorosłych);

[^] stopy, dłonie, palce, dziąsła, krwawienie z nosa, skaleczenia, łagodne urazy głowy oraz krwawienia związane z zabiegami stomatologicznymi;

^{^^} w tym żołądkowo-jelitowe: 1 (1,7%);

^{^^^} chorzy z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%), dane z publikacji *Fischer 2011*.

7.6.3 Odpowiedź hemostatyczna

Analizę odpowiedzi hemostatycznej przedstawiono w próbach *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005*, *PAC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *guardian^{TM3}*, *guardian^{TM2}*, *guardian^{TM1}*, *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect*, *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*. W badaniach *guardian^{TM3}*, *guardian^{TM2}*, *guardian^{TM1}*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008* i *GENA-03* przedstawiono definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi hemostatycznej: bardzo dobra – nagłe złagodzenie bólu i/lub jednoznaczne polepszenie obiektywnych objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin po pojedynczym wlewie, dobra – wyraźna ulga w odczuwalnym bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin (8-12 w próbie *GENA-03*) po wlewie, ale mogące wymagać więcej niż jednego wlewu (do 2 wlewów w próbie *GENA-03*) do całkowitego ustąpienia, umiarkowana – prawdopodobny lub niewielki korzystny efekt w ciągu około 8 godzin (12 godzin w próbie *GENA-03*) po pierwszym wlewie, zwykle wymagający więcej niż jednego wlewu oraz brak – brak poprawy lub nasilenie objawów (a w próbie *GENA-03* brak poprawy w ciągu 12 godzin lub pogorszenie objawów, wymagające > 2 wlewów do całkowitego ustąpienia).

Szczegółowe dane na temat opisywanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Odpowiedź hemostatyczna w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	Odpowiedź hemostatyczna, liczba epizodów (%)					Odsetek powodzeń (odpowiedź bardzo dobra lub dobra)
			bardzo dobra	dobra	umiarkowana	brak	brak danych	
produkt Kogenate Bayer								
<i>Giangrande 2002</i>	średnia 85 (zakres: 5-272) EDs	≤4 lata (n=395)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	348* (88%)
<i>Kreuz 2005</i>	średnia 150 (SD: 128) EDs	≤4 lata (n=1178) ^{###}	683* (58%)	389* (33%)	71* (6%)	4* (0,3%)	32 (2,7%*)	1071* (90,9%)
<i>PAC</i>	mediana 80,0 (zakres: 59,0-94,0) dni	<15 lat (n=422); leczenie dorażne	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	397* (94%)
	mediana 91,5 (zakres: 79,0-100,0) dni	<15 lat (n=22); profilaktyka	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	21* (95%)
produkt Advate								
<i>Auerswald 2012</i>	mediana 75 (zakres: 1-87) EDs	średnia 6,1 lat (n=466**)	258 (55,4%)	177 (38,0%)	30 (6,4%) ^{^^^}	1 (0,2%)	0 (0%)	435* (93,4%)
<i>Blanchette 2008</i>	mediana 156 (zakres: 14-384) EDs	<6 lat (n = 354 [#])	bd.	bd.	17 (4,8%) ^{^^^}	0 (0%)	5 (1,4%) ^{##}	332 (93,8%)
produkt NovoEight								
<i>guardian^{TM3}</i>	4,5 mies.	0-5 lat (n=53)	31 (58,5%)	20 (37,7%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	51 (96,2%)
		6-11 lat (n=73)	37 (50,7%)	28 (38,4%)	4 (5,5%)	1 (1,4%)	3 (4,1%)	65 (89,%)
		0-11 lat	68 (54,0%)	48 (38,1%)	5 (4,0%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)	116 (92,1%) [^]

Afstyla® (Ionoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	Odpowiedź hemostatyczna, liczba epizodów (%)					Odsetek powodzi (odpowiedź bardzo dobra lub dobra)
			bardzo dobra	dobra	umiarkowana	brak	brak danych	
		(n=126)						
<i>guardianTM1</i>	6 mies.	12-17 lat (n=67)	20 (29,9%)	28 (41,9%)	18 (26,9%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	48 (71,6%)
		0-5 lat (n=59)	48 (81,4%)	5 (8,5%)	6 (10,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	53 (89,8%)
	ok. 3 lata (255,9 pacjento-lat)	6-11 lat (n=80)	48 (60,0%)	23 (28,8%)	9 (11,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	71 (88,8%)
<i>guardianTM2</i>		12-17 lat (n=81)	28 (34,6%)	42 (51,9%)	11 (13,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	70 (86,4%)
		0-5 lat (n=147)	104 (70,7%)	31 (21,1%)	11 (7,5%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	135 (91,8%)*
	>4 lata (451,6 pacjento-lat)	6-11 lat (n=205)	123 (60,0%)	62 (30,2%)	19 (9,3%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	185 (90,2%)*
		12-17 lat (n=146)	51 (34,9%)	76 (52,1%)	17 (11,6%)	0 (0,0%)	2 (1,4%)	127 (87,0%)*
produkt Nuwiq								
		2-5 lat (n=33)	bd.	bd.	6 (18,2%)	0 (0%)	bd.	27 (81,8%)
<i>GENA-03***</i>	średnia 89,8 (SD: 22,3) EDs	6-12 lat (n=75)	bd.	bd.	11 (14,7%)	2 (2,7%)	bd.	62 (82,7%)
		2-12 lat (n=108)	bd.	bd.	17 (15,7%)	2 (1,9%)	bd.	89 (82,4%)
<i>GENA-13</i>	średnia 415 (SD: 107)	2-5 lat	bd.	bd.	5 (7,1%)	0 (0%)	0 (0,0%)	65 (92,9%)

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (liczba epizodów krwawień)	Odpowiedź hemostatyczna, liczba epizodów (%)					Odsetek powodzi (odpowiedź bardzo dobra lub dobra)
			bardzo dobra	dobra	umiarkowana	brak	brak danych	
	EDs	(n=70)						
		6-12 lat (n=235)	bd.	bd.	41 (17,4%)	6 (2,6%)	0 (0,0%)	188 (80,0%)
		2-12 lat (n=305)	bd.	bd.	46 (15,1%)	6 (2,0%)	0 (0,0%)	253 (83,0%)^^
		mediana 13 miesięcy (n=354)	bd.	bd.	28/353 (7,9%)	1/353 (0,3%)	0 (0,0%)	324/353 (91,8%)
<i>NuProtect</i>	mediana 43,0 (zakres: 4-120) EDs	w podgrupie chorych ze schematem profilaktyki u 45 pacjentów wystąpiło 120 krwawień – u 40 (88,9%) chorych odpowiedź oceniono na dobrą lub bardzo dobrą (w przypadku spontanicznych taką odpowiedź stwierdzono u 43 [95,6%] chorych, a pourazowych u 43 [95,6%]; w przypadkach krwawień związanych ze stawami ogółem u 44 [97,8%] chorych, w tym u 44 [97,8%] chorych ze spontanicznymi u 45 [100%] z pourazowymi krwawieniami)						
produkt Elocta								
<i>Kids A-LONG</i>	mediana: 6,12* mies.	0- <12 lat (n=86)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	89,4% wlewów zast. do leczenia krwawienia
		<6 lat (n=23)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	91,3% pierwszych wlewów zast. do leczenia krwawienia
<i>ASPIRE</i>	mediana: 23,9 tyg.	6 do<12 lat (n=28)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	92,6% pierwszych wlewów zast. do leczenia krwawienia

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 466 krwawień u 44 chorych było ocenionych pod kątem efektywności, u pozostałych 11 pacjentów leczenie rAHF-PFM podano np. w ramach oceny IR, profilaktyki ogólnej lub okołożabiegowej;

-
- *** w badaniu podano także, że skuteczność profilaktyki oceniano na bardzo dobrą lub dobrą w przypadku 91,5% chorych, biorąc pod uwagę epizody krwawienia ogółem (w oparciu o średniomiesięczną częstość krwawień – bardzo dobra < 0,75 i dobra 0,75-1,0);
- # 354 krwawienia z 409 (86,6%) były leczone rAHF-PFM; dla 55 (13,4%) nie zastosowano leczenia lub takie dane nie były dostępne;
- ## u żadnego chorego leczenie nie było nieefektywne;
- ### ocenie poddano tylko leczenie doraźne;
- ^ w momencie wykluczenia krwawień bez wyników odsetek ten wyniósł 94%;
- ^^ biorąc pod uwagę różne kategorie ciężkości krwawień odsetek powodzeń był większy u dzieci młodszych; w przypadku leczenia krwawień w obrębie stawów (n=96) odsetek powodzeń wyniósł 83,3%;
- ^^^ w badaniu określona jako *fair*.

Dla większości krwawień leczonych przy pomocy analizowanych czynników krzepnięcia VIII odpowiedź hemostatyczna została uznana za bardzo dobrą lub dobrą. W badaniach oceniających **produkt Kogenate Bayer** odsetek takiej odpowiedzi mieścił się w przedziale 88-95%, natomiast w próbach, w których pacjenci otrzymywali **produkt Advate** wynosił około 93-94%. Częstość odpowiedzi bardzo dobrej lub dobrej po zastosowaniu **produktu NovoEight** była nieco większa dla młodszych dzieci w porównaniu do dzieci starszych – odpowiednio 92,1% w próbie *guardianTM3* i 71,6% w badaniu *guardianTM1*. Odsetek ten utrzymał się na podobnym poziomie u dzieci w wiek 0-11 lat u w dłuższym okresie obserwacji (90,9%), natomiast u dzieci w wieku 12-17 lat uległ zwiększeniu (87,0%). W przypadku zastosowania **produktu Nuwiq** bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną obserwowano w przypadku 82,4% krwawień z badania *GENA-03* i 91,8% krwawień z próby *NuProtect*. W badaniu *GENA-13*, przedstawiającym ocenę kontynuacji leczenia przez większość pacjentów z próby *GENA-03*, odsetek powodzeń utrzymał się na podobnym poziomie (83%). W próbach, w których celem leczenia krwawień pacjenci otrzymywali **produkt Elocta**, podano, że na skuteczność bardzo dobrą lub dobrą stwierdzono w przypadku 89,4% zastosowanych wlewów (*Kids A-LONG*) i 91,3% pierwszych zastosowanych wlewów u chorych w wieku < 6 lat i 92,6% pierwszych zastosowanych wlewów u pacjentów w wieku 6 do < 12 lat (*ASPIRE*).

7.6.4 Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy

Dane na temat liczby wlewów koniecznych do osiągnięcia hemostazy stanowiła punkt końcowy w próbach *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005*, *PAC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *guardianTM3*, *guardianTM1*, *guardianTM2*, *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect*, *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*. Informacje pozyskane z prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (liczba epizodów krwawień)	Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy			
			1	2	3	≥4
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
<i>Giangrande 2002</i>	średnio 85 EDs (zakres: 5-272)	≤4 lata (n=395)	348 (88%)		bd.	bd.
<i>Kreuz 2005</i>	średnia 150 (SD: 128) EDs	≤4 lata (n=1178)	872* (74%)	179* (15,2%)	bd.	bd.
<i>PAC</i>	mediana 80,0 (zakres: 59,0-94,0) dni	<15 lat (n=422); leczenie doraźne	288 (68,2%)*	88 (20,9%)	16 (3,8%)	30 (7,1%)^^
	mediana 91,5 (zakres: 79,0-100,0) dni	<15 lat (n=22); profilaktyka pierwotna	18 (81,8%)*	1 (4,5%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)^^
produkt Advate (octocog alfa)						
<i>Auerswald 2012</i>	mediana 75 (zakres: 1-87) EDs	<6 lat (n=517)	356 (68,9%)*	107 (20,7%)	35 (6,8%)	19 (3,7%)
<i>Blanchette 2008</i>	mediana 156 (zakres: 14-384) EDs	<6 lat (n=354)	277 (78,2%)	42 (11,9%)	19 (5,4%)	16 (4,5%)
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
<i>guardian™3</i>	4,5 mies.	0-5 lat (n=53)	47 (88,7%)	5 (9,4%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)
		6-11 lat (n=73)	55 (75,3%)	13 (17,8%)	1 (1,4%)	4 (5,5%)
		0-11 lat (n=126)	102 (81,0%)	18 (14,3%)	1 (0,8%)	5 (4,0%)

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (liczba epizodów krwawień)	Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy			
			1	2	3	≥4
<i>guardian</i> ^{TM1}	6 mies.	12-17 lat (n=67)	43 (64,2%)	17 (25,4%)	5 (7,5%)	2 (3,0%)
		0-5 lat (n=59)	47 (79,7%)	11 (18,6%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
<i>guardian</i> ^{TM2}	około 3 lata (255,9 pacjento-lat)	6-11 lat (n=80)	59 (73,8%)	12 (15,0%)	5 (6,3%)	4 (5,0%)
		12-17 lat (n=81)	50 (61,7%)	18 (22,2%)	5 (6,2%)	8 (9,9%)
	ponad 4 lata (451,6 pacjento-lat)	0-5 lat (n=147)	110 (74,8%)	25 (17,0%)	10 (6,8%)	2 (1,4%)
		6-11 lat (n=205)	146 (71,2%)	31 (15,1%)	12 (5,9%)	16 (7,9%)
		12-17 lat (n=146)	97 (66,4%)	28 (19,2%)	9 (6,2%)	12 (8,3%)
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
<i>GENA-03</i>	średnia 89,8 (SD: 22,3) EDs	2-12 lat (n=108)	74* (68,6%)	14* (12,7%)	bd.	bd.
<i>GENA-13</i>	średnia 415 (SD: 107) EDs	2-12 lat (n=311^^^)	222* (71,4%)	42* (13,5%)	bd.	bd.
<i>NuProtect</i>	mediana 43,0 (zakres: 4-120) EDs	mediana 13 miesięcy (n=329)	270* (82,1%)	34* (10,3%)	bd.	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (liczba epizodów krwawień)	Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy			
			1	2	3	≥4
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)						
<i>Kids A-LONG</i>	mediana: 6,12* mies.	0-<12 lat (n=86)	70* (81,4%)	10 (11,6%)*	bd.	bd.
<i>ASPIRE</i>	mediana: 23,9 tyg.	<6 lat (n=23)	19* (82,6%)	3 (13,0%)*	bd.	bd.
		6 do <12 lat (n=28)	23* (82,1%)	2 (7,1%)*	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 42/96 (44%) krwawień w obrębie stawów wymagało 1 wlewu w porównaniu do 314/421 (75%) krwawień poza stawami;

*** ≤1;

^ 1 lub 2 wlewy;

^^ > 3;

^^^ uzyskanie hemostazy za pomocą średnio 1,6 (SD: 1,3) wlewu.

W badaniach oceniających **produkt Kogenate Bayer** odsetek epizodów krwawień, w których w celu uzyskania hemostazy zastosowano ≤ 1 wlew wynosił od około 68% do 82% (w próbie *PAC* podczas profilaktyki znacznie większą liczbę epizodów krwawień opanowano za pomocą jednego wlewu podczas otrzymywania profilaktyki niż w przypadku otrzymywania leczenia doraźnego, odpowiednio 81,8% vs 68,2%). W próbie *Giangrande 2002* podano jedynie, że w przypadku 88% krwawień hemostazę uzyskano po zastosowaniu 1 lub 2 wlewów leku. Podobny odsetek zastosowania 1 wlewu w celu leczenia krwawień odnotowano w próbach opisujących **produkt Advate** (68,9% w badaniu *Auerswald 2012* i 78,2% w próbie *Blanchette 2008*) oraz dotyczących **produkt Nuwiq** (68,6% w próbie *GENA-03* (zbliżony i wynoszący 71,4% w dłuższym okresie obserwacji, zaprezentowanym w próbie *GENA-13*) i 82,1% w badaniu *NuProtect*). Na podstawie prób, w których chorzy otrzymywali **produkt NovoEight**, można stwierdzić, że częściej hemostazę za pomocą jednego wlewu uzyskiwano u młodszych dzieci w porównaniu do starszych, odpowiednio 81,0% vs 64,2% odnotowanych krwawień. Taki stosunek utrzymał się także w dłuższym okresie terapii, podczas którego częstość ta wyniosła 72,7% i 66,4%. W przypadku **produktu Elocta** o przedłużonym działaniu zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji odsetek krwawień, w których hemostazę osiągnięto po 1 wlewie wynosił około 80% (badania *Kids A-LONG* i *ASPIRE*).

7.6.5 Częstość występowania krwawień

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania epizodów krwawień na rok. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem, a także ABR dla krwotoków do stawów oraz z podziałem na krwawienia spontaniczne i pourazowe, gdzie takie dane były dostępne.

Tabela 47. Roczna częstość występowania epizodów krwawień w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyła.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (chorych [N])	Roczna częstość występowania epizodów krwawień			
			ABR	AsBR	AtBR	AsBR w obrębie stawów
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
<i>Kreuz 2005</i>	średnia 150 (SD: 128) EDs	≤4 lata (N=61)	średnia 7,9/rok w Ameryce Południowej średnia 9,0/rok w Unii Europejskiej	bd.	bd.	bd.
<i>JOS[#]</i>	średnia (IQR): 49 (48; 58) mies.	<30 mies. ogółem; profilaktyka pierwotna (N=32)	średnia 3,27 (SD: 6,24), mediana 1,15	bd.	bd.	średnia 0,63 (SD: 1,35), mediana 0,20†
		<30 mies.; leczenie dorażne (N=33)	średnia 17,69 (SD: 9,25), mediana 17,13	bd.	bd.	średnia 4,89 (SD: 3,57), mediana 4,35†
<i>PAC</i>	mediana (zakres): 80,0 (59,0-94,0) dni	<15 lat (N=30); leczenie dorażne	mediana 57,5 (IQR: 44,5; 73,9); średnia 58,9 (SD: 16,6)	mediana 43,4 (IQR: 30,1; 53,4); średnia 41,8 (SD: 18,7)	mediana 14,7 (IQR: 0; 30,8); średnia 17,0 (SD: 16,3)	mediana 34,5 (IQR: 26,1; 56,5); średnia 39,5 (SD: 19,6)†
	bd.	<12 lat (N=14); leczenie dorażne	mediana 59,2 (IQR: 53,3; 76,3)	bd.	bd.	mediana 31,8 (IQR: 26,1; 53,4)†
	bd.	12-15 lat (N=16); leczenie dorażne	mediana 56,4 (IQR: 41,3; 73,1)	bd.	bd.	mediana 42,0 (IQR: 26,0; 59,1)†
	mediana (zakres): 91,5 (79,0-100,0) dni	<15 lat (N=30) profilaktyka pierwotna	mediana 0 (IQR: 0; 4,0); średnia 3,0 (SD: 5,9)	median 0 (IQR: 0; 0); średnia 1,8 (SD: 4,4)	mediana: 0 (IQR: 0; 0); średnia 1,2 (SD: 2,5)	mediana 0 (IQR: 0; 4,0); średnia 2,2 (SD: 4,7)†
	bd.	<12 lat (N=14); profilaktyka pierwotna	mediana 0 (IQR: 0; 4,0)	bd.	bd.	mediana 0 (IQR: 0; 4,0)†
	bd.	12-15 lat (N=16); profilaktyka pierwotna	mediana 0 (IQR: 0; 4,0)	bd.	bd.	mediana 0 (IQR: 0; 4,0)†

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (chorych [N])	Roczna częstość występowania epizodów krwawień			
			ABR	AsBR	AtBR	AsBR w obrębie stawów
<i>ReCARE</i>	chorych włączano między 1 grudnia 2007 a 31 maja 2013	2-<18 lat (N=181 ^{##})	średnia 8,44 (SD: 10,892)	bd.	bd.	średnia 4,91 (SD: 8,110) [†]
produkt Advate (octocog alfa)						
<i>Auerswald 2012</i>	mediana 75 (zakres: 1-87) EDs	<6 lat (N=55)	mediana 4,83 (zakres: 0,00-33,71) ^{†††}	bd.	bd.	bd.
<i>Blanchette 2008</i>	ogółem: mediana 156 (zakres: 14-384) EDs	standardowa profilaktyka (N=21 ^{††})	mediana 4,0 (zakres: 0,0-27,1)	bd.	mediana 0,0 (zakres: 0,0-1,4) ^{***}	mediana 0,0 (zakres: 0,0-4,3) ^{****}
		leczenie zmodyfikowane (N=37 ^{††})	mediana 4,4 (zakres: 0,0-37,7)	bd.	mediana 0,0 (zakres: 0,0-6,0) ^{***}	mediana 0,0 (zakres: 0,0-5,3) ^{****}
		leczenie doraźne (N=5 ^{††})	mediana 24,4 (zakres: 8,9-53,2)	bd.	mediana 1,2 (zakres: 0,0-14,4) ^{***}	mediana 13,0 (zakres: 0,0-24,4) ^{****}
	mediana 396 (IQR: 260; 455) dni	1-6 lat (N=46) ^{^^^}	mediana 3,1 (IQR: 0,4; 6,6)	bd.	bd.	mediana 0 (IQR: 0; 2,2) [†]
<i>Tarantino 2004</i>	bd.	10-18 lat (N=bd.)	średnia: 7,3 (zakres: 0,0-46,6)	średnia: 4,1 (zakres: 0,0-26,1)	średnia: 6,1 (zakres: 0,0-25,4)	bd.
	mediana 293 (IQR: 261; 336) dni	10-17 lat (N=47) ^{^^^}	mediana 3,3 (IQR: 1,1; 6,6)	bd.	bd.	mediana 1,4 (IQR: 0; 3,6) [†]
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
<i>guardian^{TM3}</i> mediana (IQR); średnia z użyciem modelu Poissona (95% CI)	4,5 mies.	0-5 lat (N=31)	2,95 (6,14); 4,73 (3,06; 7,30)	0,00 (0,00); 0,80 (0,43; 1,49)	1,90 (6,14); 3,93 (2,29; 6,72)	bd.
		6-11 lat (N=32)	3,57 (8,68); 5,86 (3,76; 9,13)	0,00 (2,94); 2,49 (1,20; 5,17)	2,70 (5,67); 3,21 (2,09; 4,93)	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (chorych [N])	Roczna częstość występowania epizodów krwawień			
			ABR	AsBR	AtBR	AsBR w obrębie stawów
<i>guardian^{TM1}</i> mediana (IQR); średnia z użyciem modelu Poissona (95% CI)	6 mies.	0-11 lat (N=63)	3,02 (8,50); 5,33 (3,90; 7,28)	0,00 (2,53); 1,69 (0,94; 3,03)	2,53 (5,89); 3,55 (2,51; 5,03)	bd.
		12-17 lat (N=67)	3,98 (6,82); 5,55 (3,35; 9,19)	1,95 (4,87); 3,15 (1,73; 5,72)	0,00 (2,04); 2,07 (1,00; 4,29)	bd.
<i>guardian^{TM2}</i> mediana (IQR); średnia z użyciem modelu Poissona (95% CI) ^{###}	około 3 lata (255,9 pacjento-lat)	0-5 lat (n=59)	1,4 (3,1); 2,3 (1,5; 3,5)	bd.	bd.	bd.
		6-11 lat (n=80)	1,4 (4,3); 2,8 (1,9; 4,2)	bd.	bd.	bd.
		12-17 lat (n=81)	1,6 (3,3); 2,8 (1,7; 4,5)	bd.	bd.	bd.
	ponad 4 lata (451,6 pacjento-lat)	0-5 lat (n=147)	1,22 (4,27); 2,45 (1,56; 3,85)	bd.	bd.	bd.
		6-11 lat (n=205)	1,88 (4,75); 3,14 (2,24; 4,40)	bd.	bd.	bd.
12-17 lat (n=146)	1,57 (4,0); 2,50 (1,59; 3,93)	bd.	bd.	bd.		
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
<i>GENA-03</i>	ogółem: średnia 89,8 (SD: 22,3) EDs	2-5 lat (N=29)	średnia 2,60 (SD: 3,57), mediana 0 (zakres: 0-12,2), z użyciem modelu regresji: 2,61 (95% CI: 1,46; 4,66)	z użyciem modelu regresji: 1,22 (95% CI: 0,51; 2,94) (dane dla N = 26 uczestniczących w badaniu <i>GENA-13</i>)	z użyciem modelu regresji: 1,18 (95% CI: 0,65; 2,14) (dane dla N = 26 uczestniczących w badaniu <i>GENA-13</i>)	bd.
		6-12 lat (N=30)	średnia 5,59 (SD: 6,13),	z użyciem modelu regresji:	z użyciem modelu regresji:	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (chorych [N])	Roczna częstość występowania epizodów krwawień			
			ABR	AsBR	AtBR	AsBR w obrębie stawów
GENA-13	ogółem: średnia 415 (SD: 107) EDs		mediana 0 (zakres: 0-20,7), z użyciem modelu regresji: 5,42 (95% CI: 3,59; 8,17)	sji: 1,51 (95% CI: 0,65; 3,51) (dane dla N = 23 uczestniczących w badaniu GENA-13)	2,67 (95% CI: 1,41; 5,05) (dane dla N = 23 uczestniczących w badaniu GENA-13)	
		2-12 lat (N=59)	średnia 4,12 (SD: 5,22), mediana: 1,90 (zakres: 0-20,7), z użyciem modelu regresji: 4,00 (95% CI: 3,03; 5,28)	średnia 1,50 (SD: 3,32), mediana: 0 (zakres: 0-13,8), z użyciem modelu regresji: 1,40 (95% CI: 0,87; 2,25); 1,36 (95% CI: 0,74; 2,50) [N= 49, chorzy uczestniczący w GENA-13]	średnia 2,34 (SD: 3,54), mediana: 1,57 (zakres: 0-18,6), z użyciem modelu regresji: 2,31 (95% CI: 1,61; 3,31); 1,88 (95% CI: 1,16; 3,06) [N= 49, chorzy uczestniczący w GENA-13]	z użyciem modelu regresji: średnia 1,45 (95% CI: 0,87; 2,42)†
		2-5 lat (N=26)	średnia 1,46 (SD: 1,53), mediana 0,82 (zakres: 0-6,3), z użyciem modelu regresji: 1,41 (95% CI: 0,98; 2,04)	średnia 0,34 (SD: 0,55), mediana 0 (zakres: 0-2,49), z użyciem modelu regresji: 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65)	z użyciem modelu regresji: 0,92 (95% CI: 0,59; 1,44)	średnia 0,40 (SD: 0,68), mediana 0 (zakres: 0-2,54), z użyciem modelu regresji: 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65)†
		6-12 lat (N=23)	średnia 4,54 (SD: 6,28), mediana 2,6 (zakres: 0-27,8), z użyciem modelu regresji: 4,50 (95% CI: 2,61; 7,75)	średnia 1,05 (SD: 1,33), mediana 0,85 (zakres: 0-5,42), z użyciem modelu regresji: 1,03 (95% CI: 0,63; 1,69)	z użyciem modelu regresji: 2,65 (95% CI: 1,58; 4,46)	średnia 1,36 (SD: 1,79), mediana 0,80 (zakres: 0-6,66), z użyciem modelu regresji: 1,35 (95% CI: 0,80; 2,27)†
		2-12 lat (N=49)	średnia 2,91 (SD: 4,66), mediana 1,72 (zakres: 0-27,8), z użyciem modelu regresji: 2,88 (95% CI: 1,86; 4,46)	średnia 0,67 (SD: 1,05), mediana 0,34 (zakres: 0-5,42), z użyciem modelu regresji: 0,67 (95% CI: 0,44; 1,02)	z użyciem modelu regresji: 1,76 (95% CI: 1,16; 2,67)	średnia 0,85 (SD: 1,39), mediana 0,36 (zakres: 0-6,66), z użyciem modelu regresji: 0,84 (95% CI: 0,53; 1,32)†
NuProtect	mediana 43,0 (zakres: 4-	mediana 13 miesięcy	średnia 3,94 (SD: 5,53),	średnia 1,57 (SD: 4,11),	średnia 2,32 (SD: 3,84),	średnia 0,64 (SD: 2,16),

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa wiekowa (chorych [N])	Roczna częstość występowania epizodów krwawień			
			ABR	AsBR	AtBR	AsBR w obrębie stawów
	120) EDs	(N=45)	mediana: 2,4 (zakres: 0-21,49), z użyciem modelu Poissona: 3,71 (95% CI: 3,07; 4,43)	mediana: 0 (zakres: 0-21,49), z użyciem modelu Poissona: 0,96 (95% CI: 0,65; 1,36)	mediana: 1,20 (zakres: 0-20,37), z użyciem modelu Poissona: 2,69 (95% CI: 2,15; 3,32)	mediana: 0 (zakres: 0-13,78)**
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)						
Kids A-LONG	mediana: 6,12* mies.	<6 lat (N=35)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 3,96); zakres: 0,0-10,5^	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-7,9	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,01); zakres: 0,0-6,5	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-6,0
		6 do <12 lat (N=34)	mediana 2,01 (IQR: 0,00; 4,04); zakres: 0,0-27,2^	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-19,8	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,12); zakres: 0,0-7,9	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-14,8
		<12 lat (N=69)	mediana 1,96 (IQR: 0,00; 3,96); zakres: 0,0-27,2^	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-19,8	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,04); zakres: 0,0-7,9	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00); zakres: 0,0-14,8
ASPIRE^^	mediana: 23,9 tyg.	<6 lat (N=29)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,00)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)
		6 do <12 lat (N=30)	mediana 1,54 (IQR: 0,00; 3,41)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,75)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,82)	mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ogółem w obrębie stawów – średnia (SD), mediana (zakres): 0,95 (2,22), 0 (0-13,78), w tym pourazowe 0,29 (0,69), 0 (0-2,70);

*** w obrębie stawów;

**** ogółem w obrębie stawów (odpowiednio standardowa profilaktyka vs leczenie zmodyfikowane vs leczenie doraźne) (mediana [zakres]): 0,0 (0,0-5,8) vs 0,0 (0,0-6,1) vs 14,2 (0,0-34,5);

† ogółem w obrębie stawów;

†† liczebność grup jest większa niż liczba pacjentów włączonych do badania z uwagi na możliwość zmiany terapii;

††† mediana (zakres) w zależności od wieku: dla chorych włączonych w wieku < 6 miesięcy 4,22 (0,00-17,90), w wieku 6-12 miesięcy 5,9 (0,00-33,71), a w wieku ≥ 13 miesięcy 10,16 (2,40-15,98);

na pacjenta/rok;

w populacji *per-protocol*;

z analizy wykluczono chorych otrzymujących turoctocog alfa doraźnie (*on-demand*);

^ w ciągu ostatnich 3 mies. wartości wyniosły: 0,00 (0,00; 4,01), zakres: 0,0-12,0 dla populacji ogólnej (N=59), 0,00 (0,00; 4,01), zakres: 0,0-12,0 dla dzieci w wieku <6 lat (N=26) i 0,00 (0,00; 4,01), zakres: 0,0-8,0 dla dzieci w wieku od 6 do <12 lat (N=33);

-
- ^^ dane dla profilaktyki indywidualnej; w grupie profilaktyki zmodyfikowanej średnioroczna częstość występowania krwawień wynosiła odpowiednio (<6 lat vs 6 do <12 lat, po 1 chorym): 6,55 vs 0,00, 6,55 vs 0,00, 0,00 vs 0,00 i 6,55 vs 0,00;
- ^^^ chorzy z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1%), dane z publikacji *Fischer 2011*.

W przypadku **produktu Kogenate Bayer** częstość krwawień wyniosła średnio 7,9 na rok w Ameryce Północnej i 9,0 na rok w Unii Europejskiej (badanie *Kreuz 2005*). Na podstawie danych z prób *JOS* i *PAC* można stwierdzić, że podczas profilaktyki liczba krwawień na rok była znacznie mniejsza niż tylko podczas terapii doraźnej, odpowiednio średnia 3,27 vs 17,69 oraz mediana 0 vs 57,5 – podobnie było w przypadku krwawień ogółem w obrębie stawów, odpowiednio średnia 0,63 vs 4,89 oraz mediana 0 vs 34,5. Dane z badania *PAC* wskazują, że nie ma różnic w częstości krwawień ogółem i w obrębie stawów między chorymi w wieku <12 lat a pacjentami w wieku 12-15 lat – podczas stosowania tylko leczenia doraźnego mediana liczby krwawień wyniosła u nich odpowiednio 59,2 vs 56,4 i 31,8 vs 42,0, a podczas profilaktyki mediana w obu podgrupach wynosiła 0 dla obu typów krwotoków. Także mediana ABR dla krwawień spontanicznych i pourazowych podczas profilaktyki wyniósł 0, podczas gdy u pacjentów, którym lek podawano tylko doraźnie wynosiła ona odpowiednio 43,4 i 14,7. W retrospektywnej próbie *ReCARE* podano, że średnioroczna częstość krwawień wyniosła 8,44.

W badaniach oceniających **produkt Advate** liczba krwawień na rok również różniła się w zależności od schematu terapii FVIII. W badaniu *Blanchette 2008* mediana ABR, pourazowych oraz spontanicznych ABR w obrębie stawów oraz ABR w obrębie stawów ogółem u pacjentów otrzymujących standardową profilaktykę i leczenia zmodyfikowane był niższy niż u pacjentów stosujących terapię doraźną (z tym, że obejmowała ona jedynie 5 chorych), odpowiednio 4,0 i 4,4 vs 24,4, 0,0 i 0,0 vs 1,2, 0,0 i 0,0 vs 13,0 oraz 0,0 i 0,0 vs 14,2. W podgrupie pacjentów z aktywnością FVIII <1% mediana częstość krwawień ogółem wyniosła 3,1. Zbliżoną medianę ABR odnotowano w tej populacji pacjentów w próbach *Auerswald 2012* i *Tarantino 2004*, odpowiednio 4,83 i 3,3 (w ostatniej próbie mediana liczby krwawień w obrębie stawów na rok wyniosła 1,4).

W przypadku **produktu NovoEight** nie stwierdzono różnic w średnim ABR (oszacowanym z wykorzystaniem modelu Poissona) między dziećmi młodszymi, a starszymi, odpowiednio 5,33 vs 5,55. U dzieci młodszych średnioroczna częstość spontanicznych krwawień wyniosła 0,00, a pourazowych 2,53. Odmiennie było u pacjentów w wieku 12-17 lat – oszacowana średnia liczba krwawień spontanicznych na rok wyniosła 1,95, podczas gdy wynikających z urazów 0,00 (badania *guardianTM3* i *guardianTM1*). Dane z badania *guardianTM2* wskazują, że średnioroczna częstość krwawień ogółem zmniejszała się w miarę wydłużania okresu leczenia i wyniosła 1,22 dla dzieci w wieku 0-5 lat, 1,88 dla dzieci w wieku 6-11 lat i 1,57 dla pacjentów w wieku 12-17 lat.

W obu badaniach oceniających stosowanie **produkt Nuwiiq** (*GENA-03* i *NuProtect*) uzyskano podobne wartości ABR oszacowanego z użyciem poszczególnych modeli regresji (odpowiednio 4,00 i 3,71), a także średniej liczby krwawień spontanicznych i pourazowych na rok (odpowiednio 1,40 i 0,96 oraz 2,31 i 2,69). Oszacowany z użyciem modelu regresji ABR w obrębie stawów wyniósł 1,45 w badaniu *GENA-03*, a średnia liczba tego rodzaju krwawień na rok w próbie *NuProtect* wynosiła 0,64. Jak zaznaczyli autorzy badania *GENA-13*, w którym kontynuowano terapię u pacjentów z próby *GENA-03*, średnioroczna częstość krwawień spontanicznych uległa zmniejszeniu w odniesieniu do rezultatów badania podstawowego zarówno w populacji ogółem, jak i dzieci młodszych (ABR oszacowany z użyciem modelu regresji dla pacjentów uwzględnionych w próbie *GENA-13* wyniósł odpowiednio 0,67 [95% CI: 0,44; 1,02] vs 1,36 [95% CI: 0,74; 2,50] oraz 0,35 [95% CI: 0,19; 0,65] vs 1,22 [95% CI: 0,51; 2,94]), a był porównywalny w podgrupie dzieci starszych, odpowiednio 1,03 (95% CI: 0,63; 1,68) vs 1,51 (95% CI: 0,65; 3,51).

W przypadku krwawień ogółem takie wyraźne zmniejszenie autorzy odnotowali dla dzieci młodszych (1,41 [95% CI: 0,98; 2,04] vs 2,47 [95% CI: 1,40; 4,35]) – w populacji dzieci starszych i ogółem wyniki te były wg nich porównywalne, odpowiednio 4,50 (95% CI: 2,61; 7,75) vs 4,74 (95% CI: 2,93; 7,68) i 2,88 [95% CI: 1,86; 4,46] vs 3,54 [95% CI: 2,42; 5,17]. Z kolei dla krwawień następujących w wyniku urazu odnotowano porównywalną częstość w odniesieniu do badania *GENA-03*, zarówno dla dzieci w wieku 2-5 lat, jak i 6-12 lat, a także populacji ogółem (odpowiednio 0,92 [95%CI: 0,59; 1,44] vs 1,18 [95%CI: 0,65; 2,14], 2,65 [95% CI: 1,58; 4,46] vs 2,67 [95%CI: 1,41; 5,05] i 1,76 [95% CI: 1,16; 2,67] vs 1,88 [95% CI: 1,16; 3,06]).

W przypadku stosowania **produktu Elocta** w badaniu *Kids A-LONG* mediana ABR, ABR pourazowych i spontanicznych oraz spontanicznych ABR w obrębie stawów w podgrupie pacjentów w wieku do 6 lat wyniosła 0,00. Z kolei w podgrupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat odnotowano, że mediana liczby jakichkolwiek krwawień na rok wyniosła 2,01. Obserwacje te utrzymały się podczas dłuższej terapii analizowanym lekiem – u młodszych dzieci mediany wszystkich wymienionych rodzajów ABR wyniosły 0,00, a dla chorych w wieku od 6 do 12 lat mediana ABR obniżyła się nieco i wynosiła 1,54.

7.6.6 Profilaktyka okołozabiegowa

W siedmiu analizowanych badaniach (*Kids A-LONG*, *GENA-03*, *NuProtect*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Giangrande 2002* i *Kreuz 2005*) przedstawiono informacje na temat profilaktyki okołozabiegowej w populacji dzieci. Łącznie we wszystkich próbach profilaktykę taką zastosowano u 88 pacjentów. Ocenę skuteczności hemostatycznej interwencji wykonano w przypadku 92 zabiegów operacyjnych, w większości

związanych z umieszczeniem centralnego dostępu żylnego czy portów naczyniowych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Profilaktyka okołozabiegowa w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyła.

Badanie	liczba chorych poddanych zabiegowi	liczba zabiegów poddanych analizie (szczegóły)	opis skuteczności
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)			
<i>Giangrande 2002</i>	7	7 (zabiegi umieszczenia portów naczyniowych [<i>Port-a-Cath</i>] oraz operacja przepukliny oraz wycięcie migdałków)	zastosowano dawkę standardową wykorzystywaną przez badaczy; oszacowana utrata krwi była minimalna, nie stwierdzono powikłań, a odpowiedź hemostatyczna została uznana za bardzo dobrą we wszystkich operacjach
<i>Kreuz 2005</i>	22	27 (w większości założenie cewnika = 24; inne typowe dla wieku pacjentów, np. operacja przepukliny)	dawka FVIII stosowanego okołoperacyjnie wyniosła 75-1682 IU/kg i była podana w ciągu 1-12 EDs; utrata krwi była minimalna i żadna z operacji nie wymagała przeprowadzenia transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych
produkt Advate (octocog alfa)			
<i>Auerswald 2012</i>	27	27	skuteczność hemostatyczna podczas operacji została oceniona jako bardzo dobra w przypadku 18/22 (82%) operacji i jako dobra w przypadku 4/22 (18%) skuteczność hemostatyczna po operacji została oceniona jako bardzo dobra w przypadku 23/25 (92%) operacji i jako dobra w przypadku 2/25 (8%) rzeczywista utrata krwi oceniana jako % przewidywalnej maksymalnej utraty była $\leq 100\%$ dla wszystkich operacji (mediana 20% [zakres: 0,01-100%])
<i>Blanchette 2008</i>	7	5 (2 zabiegi usunięcia portów naczyniowych, usunięcie portu naczyniowego i zabieg obrzezania, wycięcie torbieli ocznej i zamknięcie nastawienie złamania nosa)	wskaźnik rzeczywistej/przewidywanej utraty krwi był nieznaczny; śródoperacyjna i pooperacyjna skuteczność hemostatyczna została u 3 chorych z wykonaną analizą oceniona na bardzo dobrą/dobłą

Badanie	liczba chorych poddanych zabiegowi	liczba zabiegów poddanych analizie (szczegóły)	opis skuteczności
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)			
<i>GENA-03</i>	5	5 (w tym związane z cewnikiem oraz obrzezanie)	we wszystkich przeprowadzonych operacjach skuteczność hemostatyczna została oceniona jako bardzo dobra
<i>GENA-13</i>	14	24 (w tym 12 poważnych [major])	zastosowano średnio 10,8 (SD: 8,4) wlewów podczas średnio 6,2 (SD: 4,9) EDs, a średnia łączna dawka wyniosła 499,3 (SD: 397,3) IU/kg; skuteczność hemostatyczna została oceniona zarówno przez hematologa, jak i chirurga jako bardzo dobra lub dobra we wszystkich analizowanych 17 zabiegach
<i>NuProtect</i>	13	14 (w tym zabiegi związane z centralnym dostępem żylnym, obrzezanie oraz nacięcie krwiała głowy)	z 9 operacji ocenianych w okresie bez wystąpienia inhibitora, skuteczność hemostatyczna została oceniana jako bardzo dobra lub dobra w 8 (89%), a jako umiarkowana w 1 (11%)
produkt Elocta (efmorococog alfa)			
<i>Kids A-LONG</i>	7	7 (w tym 3 związane z centralnym dostępem żylnym, 3 usunięcia zęba i 1 kolonoskopia/endoskopia)	w przeprowadzonych operacjach skuteczność hemostatyczna została oceniona jako bardzo dobra w 5 zabiegach (71%*) i dobra w 2 (29%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych leczonych produktem **Kogenate Bayer** skuteczność hemostatyczną oceniono podczas 35 operacji. Zarówno w badaniu *Giangrande 2002*, jak i *Kreuz 2005*, utrata krwi u pacjentów była minimalna. W drugiej próbie podano, że żadna z operacji nie wymagała przeprowadzenia transfuzji krwi czy innych preparatów krwiopochodnych. Natomiast w badaniu *Giangrande 2002* podkreślono, że odpowiedź hemostatyczna została uznana za bardzo dobrą podczas wszystkich zabiegów.

W badaniach oceniających **produkt Advate** (*Auerswald 2012* i *Blanchette 2008*) odpowiedź hemostatyczną przeanalizowano odpowiednio podczas 27 i 5 operacji. W pierwszej próbie w ramach oceny podczas operacji jako bardzo dobrą oceniono ją dla 82% zabiegów, a jako dobrą dla 18% operacji. Nieco większy odsetek odpowiedzi bardzo dobrej stwierdzono w przypadku analizy odpowiedzi hemostatycznej po operacji, odpowiednio 92% i 8%. W próbie *Blanchette 2008* wskazano, że wskaźnik utraty krwi u pacjentów poddanych zabiegom był minimalny i u 3 chorych śródoperacyjna i pooperacyjna odpowiedź hemostatyczna była bardzo dobra lub dobra.

W przypadku zabiegów, w których w celu utrzymania hemostazy zastosowano **produkt Nuwiq**, bardzo dobrą odpowiedź hemostatyczną stwierdzono we wszystkich operacjach z badania *GENA-03*, a odpowiedź bardzo dobrą lub dobrą we wszystkich analizowanych zabiegach w próbie *GENA-13* i w 89% zabiegów

ocenianych w okresie bez wystąpienia inhibitora z próby *NuProtect*. Dodatkowo dla jednego zabiegu (11%) z ostatniej próby odpowiedź hemostatyczną uznano za umiarkowaną.

W badaniu *Kids A-LONG*, w którym pacjenci w celu uzyskania hemostazy podczas operacji otrzymali produkt **Elocta**, skuteczność hemostatyczna została oceniona na bardzo dobrą w 71% zabiegów i dobrą dla 29% operacji.

7.7 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania poszczególnych czynników krzepnięcia VIII uwzględnionych w niniejszej analizie. Podczas ekstrakcji danych z publikacji nie wypisywano informacji dla populacji mieszanej, tzn. uwzględniających zarówno dzieci i młodzież oraz dorosłych – w przypadku braku osobnych danych dla populacji <18 lat wpisywano „bd.”.

Tabela 49. Bezpieczeństwo w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyła.

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)							
<i>Giangrande 2002</i>	bd.	4 (13%) ▪ w tym 2 PUPs i 2 MTPs; rozwoj inhibitora: mediana 8 EDs (zakres: 3-12)	bd.	większość AEs nie została uznana za związane z leczeniem	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ łagodne AEs takie jak: zaparcia, wymioty, biegunki i nieżyt żołądka i jelit ▪ liczba AEs przypadająca na wlew leku wyniosła 0,004 ▪ nie stwierdzono serokonwersji HIV, HAV, HBV, HCV oraz parwowirusa B19
<i>Kreuz 2005</i> (N=61)	57 (93,4%*); 750 AEs	9 (14,8%*) ▪ w ciągu pierwszych 18 EDs, mediana 9 EDs (zakres: 3-18)	7 AEs ▪ 6 przypadków wystąpienia inhibitora oraz krwawienie w obrębie lewego przedramienia z powodu nakłucia żyły uznano za ciężkie	10 (16,4%*), 13 AEs ▪ inne zdarzenia to zaparcia, wirusowe schorzenia górnych dróg oddechowych i krwawienia w obrębie lewego przedramienia z powodu nakłucia żyły; ▪ częstość AEs ocenianych jako co najmniej możliwie związane z prowadzonym leczeniem wyniosła 0,14% lub 1/723 wlewy	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie stwierdzono przypadków wirusowego zakażenia podczas wlewów leku
<i>JOS</i> profilaktyka (N=32)	bd.	▪ wykrycie HT inhibitora: 2	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwotoki zagrażające życiu: 0 ▪ hospitalizacje związane z hemofilią (na pacjenta/rok): średnia 1,70

Afstyła® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
							(SD: 8,03), mediana: 0,25 <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs związane z centralnym dostępem żylnym: 29 ▪ ≥ 1 zakażenie związane z centralnym dostępem żylnym: 6
leczenie dorażne (N=33)	bd.	▪ wykrycie HT inhibitora: 0	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwotoki zagrażające życiu: 3 ▪ hospitalizacje związane z hemofilią (na pacjenta/rok): średnia 0,47 (SD: 0,85), mediana 0,24 ▪ AEs związane z centralnym dostępem żylnym: 25 ▪ ≥ 1 zakażenie związane z centralnym dostępem żylnym: 6
PAC	TEAEs: 8 (26,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie łagodne lub umiarkowane ▪ wszystkie ustąpiły w trakcie badania
ReCARE (N=183)	bd.	5 (2,7%*), 6 zdarzeń <ul style="list-style-type: none"> ▪ w tym 5 o LT i 1 HT 	1 (0,5%*) <ul style="list-style-type: none"> ▪ za ciężkie uznano wystąpienie u 1 chorego inhibitora z wysokim mianem 	ADR: 7 u 6 (3,3%) chorych	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ u 1 chorego odnotowano ADRs w obrębie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej: wylew krwi do stawu, 1 stopnia ciężkości

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
produkt Advate (octocog alfa)							
<i>EPIC</i> (N=19)	bd.	8 (42,1%) ▪ HT: 3 (15,8%*) po średnio 10 EDs, mediana 9 EDs (zakres: 2-19 EDs), ▪ LT: 5 (26,3%*) po średnio 17 EDs, mediana 15,0 EDs (zakres: 5-28 EDs) [#]	bd.	9/15 poważnych (<i>severe</i>) AEs uznanych za TRAEs ▪ 8 przypadków inhibitora w osoczu i 1 krwawienie mięśniowe ▪ 1 przypadek niskiego miana inhibitora, który nie został potwierdzony i nie został uznany za ciężki	bd.	bd.	▪ poważne (<i>severe</i>) AEs: 11 (57,9%*), 15 poważnych AEs; ▪ 6 z nich: nie-TRAEs: 2 krwiaki pourazowe, uraz głowy, przetoka żylna-tętnicza, łagodny krwotok w obrębie tkanki miękkiej, krwawienie mięśniowe ▪ AEs zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku
<i>Auerswald 2012</i> (N=55)	53 (96,4%*), 931 AEs	16 (29,1%, 95% CI: 17,1%; 41,1%) ▪ wszyscy chorzy mieli ciężką HA ▪ potwierdzone HT: 12,7% (95% CI: 3,9%; 21,5%) ▪ potwierdzone LT: 16,4% (95% CI: 6,6%; 26,1%) ▪ na ostatniej wizycie 8 z 16 chorych (50%*) miało HT ▪ mediana czasu do wystąpienia inhibitora wyniosła 13 (zakres: 6-26) EDs, w tym dla LT 13 (zakres: 9-26) EDs, a dla HT 13 (zakres: 6-18)	28 (50,9%*), 46 SAEs	8 (14,5%*), 14 AEs ▪ nie uznane za poważne (<i>severe</i>) ▪ umiarkowane: biegunka, wymioty, obrzęk obwodowy, zakażenie i pokrzywka ▪ 16 SAEs związanych z leczeniem u 16 chorych: wystąpienie inhibitora ▪ 11 zakażeń, powikłań u 6 chorych, związ. z umieszczeniem portu do wlewu lub założeniem dostępu żylnego (6 z nich było SAEs – 5 zakażeń i 1 krwiak, związ. z cewnikiem)	bd.	bd.	▪ większość AEs (855) nie uznana za ciężkie (<i>serious</i>) ▪ u 4 chorych 5 przypadków wysypki (1 umiarkowany, 4 łagodne) ▪ u 4 chorych 4 przypadki gorączki (2 umiarkowane, 2 łagodne) – krótko po umieszczeniu portu do wlewu, szybko ustąpiły ▪ najczęstsze AEs (nie-ciężkie, nie-TRAEs): typowe dla ocenianej grupy wiekowej: gorączka, zapalenie śluzówki nosa i gardła, kaszel, nieżyt nosa, biegunka, zakażenia ucha, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych, przekrwienie nosa, wysypka, niedokrwistość, zapalenie spojówek, ból związany z prze-

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
							<p>prowadzaną procedurą medyczną, pieluszkowe zapalenie skóry, zapalenie ucha środkowego oraz świszczący oddech</p> <ul style="list-style-type: none"> inne AEs nie-ciężkie występowały u <10% chorych
<i>Blanchette 2008</i> (N=53)	52 (98,1%*), 552* AEs	0 (0%)	15 AEs	<p>2 (3,8%*), 6 AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> nie-ciężkie n=1: zapalenie krtani, stan zapalny oka, grypa; n=1: pogorszenie pamięci, drżenie i błądność wszystkie wyleczone całkowicie 	0 (0%)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> 537 AEs nieuznanych za ciężkie nie stwierdzono toksyczności leku związ. z oceną parametrów hematologicznych i chemii klinicznej reakcje nadwrażliwości: 0%
produkt NovoEight (turoctocog alfa)							
<i>guardianTM3</i> (N=63)	<p>32 (50,8%*), 86 AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie AEs były łagodne lub umiarkowane 	0 (0%)	<p>3 (4,8%), 3 AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> uszkodzenie tkanki miękkiej, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zakażenie związane ze stos. urządzeniem – prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem; u wszystkich chorych ustąpiły 	<p>1 (1,6%), 2AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> nie-ciężkie AEs (podanie nieodpowiedniej dawki leku i stłuczenie), prawdopodobnie związane z leczeniem 	0 (0%)	0 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> Najczęstsze AEs: <ul style="list-style-type: none"> zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła: 7,9% zakażenia górnych dróg oddechowych: 7,9% AEs związane z nieprawidłowym podaniem leku, lub podaniem nieprawidłowej dawki, lub przedawkowaniem: 7,9% nie stwierdzono istotnych zmian w ocenie badań fizykalnych oraz parametrów laboratoryjnych

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
<i>guardian</i> ^{TM1} (N=24)	14 (58,3%*)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono istotnych zmian w ocenie badań fizykalnych oraz parametrów laboratoryjnych
<i>guardian</i> ^{TM2} (N=78)	bd.	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> reakcje nadwrażliwości: 0% zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0% lek był dobrze tolerowany – nie stwierdzono nieoczekiwanych i ciężkich AEs
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)							
<i>GENA-03</i> (N=59)	38 (64,4%), 124 AEs	0 (0%)	bd.	2 (1,6%), 2 AEs <ul style="list-style-type: none"> ból głowy i ból pleców, ustąpiły bez żadnych następstw nie ciężkie 	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> większość łagodnych (99/124), pozostałe umiarkowane (25/124); ciężkie reakcje nadwrażliwości: 0% zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0%
<i>GENA-13</i> (N=49)	317 TEAEs (144 u dzieci w wieku 2-5 lat i 173 u dzieci w wieku 6-12 lat)	0 (0%)	bd.	2 TEAEs (uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem): łagodna duszność i ciężka gorączka (wymagająca przedłużonej hospitalizacji, ustąpiła bez powikłań)	żaden pacjent nie zakończył udziału w badaniu z powodu TRAEs	1 (2%*) [^]	bd.
<i>NuProtect</i> (N=66) przyjęto, że ocenę bezpieczeństwa wyko-	bd.	13 (19,7%) <ul style="list-style-type: none"> wysokie miano inhibitora (HT): 8 (12,1%) 	1 (1,5%*), 1 AE <ul style="list-style-type: none"> łagodna wysypka z hospitalizacją 	3 (4,5%*), 3 AEs <ul style="list-style-type: none"> łagodna gorączka po podaniu leku, łagodna reakcja 	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> lek dobrze tolerowany większość AEs łagodna ciężkie reakcje nadwrażliwości: 0%

Afstyla® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
nano u wszystkich pacjentów włączonych do analizy		<ul style="list-style-type: none"> ▪ niskie miano inhibitora (LT): 5 (7,6%); u 4/5 (80%) chorych niskie miano inhibitora było przejściowe ▪ mediana najwyższego miana inhibitora w podgr. HT wyniosła 66,9 (zakres: 7-822), w podgr. LT 2,3 (zakres: 0,8-4,3) ▪ większość przypadków inhibitora wystąpiła przed ukończeniem 2 r.ż. (tylko u 2 chorych po 2 r.ż.) ▪ mediana czasu do wystąpienia inhibitora wyniosła 10 (zakres: 6-25) EDs, w tym dla HT 11,5 (6-24) dni, a dla LT 8,0 (6-25) ▪ skumulowana częstość występowania inhibitora wyniosła: 20,8% (95% CI: 10,7%; 31,0%), w tym dla HT 12,8% (95% CI: 4,5%; 21,2%), a dla LT 8,4% (95% CI: 1,3%; 15,6%) 		alergiczna po 3 kolejnych wlewach leku, łagodna wysypka (z hospitalizacją)			▪ zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0%

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)							
<i>Kids A-LONG</i> (N=69)	59 (85,5%), 213 AEs	0 (0%) ▪ wskaźnik częstości 0,00% (95% CI: 0,00%; 5,06%) ▪ u 61 chorych z EDs ≥50: 0,00% (95% CI: 0,00%; 5,87%)	5 (7,2%), 7 AEs ▪ ból głowy u 2 chorych i upadek, zakażenie <i>Bacillus</i> , zakażenie <i>Escherichia</i> , krup i zakażenie metapneumowirus- em (po 1 chorym) – 2 chorych doświadczyło po 2 SAEs	2 (2,9%*), 2 AEs ▪ ból mięśni i wysypka rumie- niowa (nie ciężka)	0 (0%)	0 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lek był dobrze tolerowany ▪ AEs typowe dla populacji dzieci z HA ▪ Poszczególne AEs: kaszel (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13,0%), upadek (8,7%), ból górnej części brzucha (7,2%), uraz głowy (7,2%), ból głowy (7,2%), wymioty (7,2%), biegunka (5,8%), infekcja ucha (5,8%), zmęczenie (5,8%), ból w kończynach (5,8%), zapalenie gardła (5,8%), alergія sezonowa (5,8%), zapalenie migdałków (5,8%), ból stawów (4,3%), obrzęk stawów (4,3%), gorączka (4,3%), wodnisty wyciek z nos (4,3%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (4,3%) ▪ reakcje nadwrażliwości: 0% ▪ zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0%
<i>Wang 2018</i> (N=15)	bd.	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>ASPIRE**</i> (N=61)	27 (44,3%)	0 (0%)	6 (9,8%), 7 AEs ▪ niezwiązane z leczeniem, nie doprowadziły do zakończe-	0 (0%)	bd.	0 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią ▪ Poszczególne AEs: zapalenie ślu-

Badanie	AEs ogółem	Ryzyko powstawania inhibitorów	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	TRAEs	AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Uwagi
			<p>nia udziału w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> w tym: zakażenia i zarażenia (1 chory), urazy, zatrucia lub komplikacje związane ze stos. procedurami (2), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1), zaburzenia nerek i układu moczowego (1), operacje i zabiegi medyczne (2) 				<p>zówki nosa i gardła (4,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (4,9%), upadek (4,9%), biegunka (1,6%), kaszel (1,6%), grypa (1,6%), zakażenia wirusowe (4,9%), wymioty (4,9%), urazy głowy (3,3%), usunięcie centralnego cewnika żylnego (3,3%), wirusowe zakażenie dróg oddechowych (3,3%) i krwotok z zębodołu (3,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono przypadków bólu stawów, otarć (<i>laceration</i>), bólu głowy, kontuzji, próchnicy i artropatii hemofilowej ciężkie reakcje nadwrażliwości: 0% zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0% większość AEs nie została uznana za związane z leczeniem

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** z wyłączeniem danych w okresie okołoperacyjnym – 15 dorosłych chorych poddano operacji, u 7 (46,7%) z nich wystąpiły AEs (14 AEs, w tym 1 ciężki), wszystkie niezwiązane z leczeniem;

stwierdzono jeszcze jedną dodatkową niską aktywność inhibitora FVIII na ostatniej wizycie, jednak nie została ona potwierdzona i dlatego nie została uwzględniona w analizie (testy wykonane u tego pacjenta 27 dni i 4 mies. po ostatniej wizycie były ujemne);

^ niewydolność wielonarządowa na skutek wypadku samochodowego (uznane za niezwiązane z prowadzonym leczeniem).

W badaniach, w których pacjenci stosowali **produkt Kogenate Bayer**, AEs wystąpiły u 93,4% i 26,7% pacjentów, odpowiednio w badaniach *Kreuz 2005* i *PAC*. Obserwowane AEs miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych lub występowały one rzadko (odpowiednio 0% w próbie *PAC*, 0,5% w badaniu *ReCARE* i 7 zdarzeń w próbie *Kreuz 2005*). Podobnie było w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – nie stwierdzono ich w próbie *PAC*, a w badaniu ADRs wystąpiły u 3,3% chorych. Nieco więcej TRAEs stwierdzono w próbie *Kreuz 2005*, gdzie odnotowano je u 16,4% pacjentów. Odnotowane AEs były zgodne z oczekiwanym profilem w populacji chorych na hemofilię A. Wystąpienia inhibitora nie odnotowano w badaniu *PAC*, w próbie *ReCARE* odnotowano u 2,7%, natomiast w badaniach *Giangrande 2002* i *Kreuz 2005* u blisko 15% chorych.

Podczas stosowania **produktu Advate** AEs stwierdzono u prawie wszystkich pacjentów – 96,4% w badaniu *Auerswald 2012* i 98,1% w próbie *Blanchette 2008*. Obserwowane zdarzenia niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku oraz wiekiem analizowanych pacjentów. W badaniu *Auerswald 2012* ciężkie AEs obserwowano u 50,9% chorych, a w próbie *Blanchette 2008* odnotowano ich 15 przypadków. Z kolei poważne AEs stwierdzono u 57,9% chorych z badania *EPIC*. W próbie *Blanchette 2008* nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Działania niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 3,8% chorych w badaniu *Blanchette 2008*, u 14,5% pacjentów z próby *Auerswald 2012*, a w badaniu *EPIC* było to 8 AEs z 15 poważnych odnotowanych w próbie. Do najczęstszych AEs należały: gorączka, zapalenie śluzówki nosa i gardła, kaszel, nieżyt nosa, biegunka, zakażenie ucha czy wymioty (*Auerswald 2012*). Wystąpienie inhibitora stwierdzono najczęściej w badaniu *EPIC* (42,1% pacjentów), rzadziej w badaniu *Auerswald 2012* (29,1%), natomiast w próbie *Blanchette 2008* nie odnotowano żadnego jego przypadku.

W grupie chorych, którzy otrzymywali terapię **produktem NovoEight**, AEs obserwowano u 50,8% i 58,3% pacjentów (odpowiednio *guardian^{TM3}* i *guardian^{TM1}*). W badaniu *guardian^{TM3}* ciężkie AEs odnotowano u 3,8% chorych, a podczas dłuższego okresu obserwacji pacjentów z tej próby nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego AEs (*guardian^{TM2}*). TRAEs występowały rzadko (1,6% pacjentów), a AEs prowadzących do przerwania terapii i zgonów nie odnotowano wcale. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, a także AEs związane z nieprawidłowym podaniem leku lub podaniem dawki nieprawidłowej bądź przedawkowaniem (*guardian^{TM3}*). Autorzy badania *guardian^{TM3}* zaznaczyli, że nie stwierdzili żad-

nych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Ani w badaniach *guardian*^{TM3} i *guardian*^{TM1}, ani w próbie *guardian*^{TM2}, która przedstawiała wyniki dla wydłużonego okresu terapii pacjentów z wymienionych wcześniej prób, nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora.

W przypadku oceny bezpieczeństwa stosowania **produktu Nuwiq** większość odnotowanych AEs była łagodna. W badaniu *GENA-03* wystąpiły one u 64,4% chorych. Ciężkie AEs stwierdzono u 1,5% chorych z próby *NuProtect*. W obu analizowanych badaniach nie odnotowano ciężkich reakcji nadwrażliwości ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. TRAEs występowały rzadko – u 1,6% pacjentów w badaniu *GENA-03*, 4,5% chorych w próbie *NuProtect* oraz 2 TEAEs z 317 (0,6%) w próbie *GENA-13*. Jak podkreślono w ostatnim badaniu lek był dobrze tolerowany. W badaniach *GENA-03* i *GENA-13* nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia inhibitora, natomiast w próbie *NuProtect* inhibitor pojawił się u 19,7% chorych. Większość przypadków inhibitora wystąpiła przed ukończeniem 2 roku życia, a mediana czasu do jego wystąpienia wyniosła 10 (zakres: 6-25) EDs.

W badaniach oceniających **produkt Elocta** lek był dobrze tolerowany, a odnotowane AEs były typowe dla populacji dzieci z hemofilią A. Zarówno w badaniu *Kids A-LONG*, jak i w próbie *ASPIRE* (która stanowiła fazę wydłużoną dla pacjentów z badania *Kids A-LONG*) ciężkie AEs obserwowano u nie więcej niż 10% chorych. TRAEs występowały jeszcze rzadziej, odpowiednio u 2,9% chorych i 0% pacjentów. Nie stwierdzono w nich również ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ani zgonów. Najczęstsze AEs w badaniu *Kids A-LONG* obejmowały kaszel (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13,0%) oraz upadki (8,7%), a w próbie *ASPIRE* zapalenie śluzówki nosa i gardła (4,9%) zakażenia górnych dróg oddechowych (4,9%) oraz upadki (4,9%). W żadnej z prób, w których stosowano produkt Elocta (*Kids A-LONG*, *Wang 2018* i *ASPIRE*), nie odnotowano wystąpienia inhibitora.

8 Zestawienie oceny produktu Afstyła z komparatorami

8.1 Wyniki przeglądu systematycznego

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną produktu Afstyła z komparatorami. Produkt Advate do 2016 roku jako jedyny znajdował się w sprzedaży w Polsce, od 2016 roku jego miejsce zastąpił produkt NovoEight i aktualnie ten lek jest podawany pacjentom kwalifikującym się do programu lekowego, należy jednak

zaznaczyć, że przetarg na lata 2018-2019 ponownie wygrał produkt Advate i to on będzie stosowany u chorych na hemofilię A w ramach programu lekowego, zatem stanowi najważniejszy komparator dla produktu Afstyła (*Afstyla AE 2018*). Odnaleziono jedno badanie porównujące produkt Afstyła z produktem Advate (*Klamroth 2016*), które prezentowało porównanie parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leków dorosłym chorym na ciężką postać hemofilii A oraz szcążkową ocenę bezpieczeństwa (wyniki znajdują się w rozdziale 6) – badanie to mimo iż prowadzone w populacji osób dorosłych zostało włączone do raportu celem poszerzenia dostępnych informacji dla lonoctocogu alfa oraz fakt bezpośredniego porównania z produktem Advate. W przypadku pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań porównujących jeden produkt leczniczy z innym lekiem bądź placebo w populacji dzieci. Wszystkie odnalezione badania były więc traktowane jak badania bez grupy kontrolnej (próba *JOS* była wyjściowo badaniem z randomizacją, w którym porównano schemat profilaktyki i leczenia doraźnego produktem Kogenate Bayer lub Kogenate FS – ponieważ nie było to celem raportu badanie opisano jako próbę bez grupy kontrolnej, ale za to z dwoma podgrupami wyróżnionymi na podstawie stosowanych schematów terapii). Nie odnaleziono innych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego poszczególnych leków. Ze względu na brak możliwości wykonania analizy statystycznej porównującej wyniki poszczególnych badań (duża heterogeniczność metodyki badań, ocenianej populacji, sposobu prezentacji danych i ocenianych parametrów), zaprezentowano jedynie zestawienie danych z poszczególnych badań z próbą opisowej oceny podobieństw i różnic, przy założeniu że produkt Afstyła jest nie gorszy niż pozostałe komparatory – leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (B.15 i B.94): produkty Kogenate Bayer (octocog alfa), Advate (octocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa), Nuwiq (simoctocog alfa), Elocta (efmoroctocog alfa).

W niniejszym zestawieniu analizowano tylko dane dotyczące dzieci (< 18 roku życia) w związku z czym dla produktu III generacji Afstyła rozpatrywano tylko jedno badanie (*Stasyshyn 2017*), prowadzone w populacji 84 dzieci < 12 lat, chorych na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność FVIII < 1% normy. Dodatkowo z innego badania oceniającego lonoctocog alfa (*Mahlangu 2016*) wykorzystano dane dotyczące bezpośrednio dzieci w wieku 12-18 lat – takie wyniki dostępne w publikacji tylko dla oceny tolerancji wlewów leku. Natomiast przy analizie parametrów farmakokinetycznych wykorzystano również wyniki badania *Klamroth 2016*. Dla pozostałych leków włączono następujące badania:

- 6 badań dla produktu II generacji Kogenate Bayer (*Giangrande 2002, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS, PAC, ReCARE*),
- 3 badania dla produktu II generacji NovoEight (*guardianTM3, guardianTM1 i guardianTM2*),
- 4 badania dla produktu III generacji Advate (*EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008 i Tarantino 2004*),
- 3 badania dla produktu IV generacji Nuwiq (*GENA-03, GENA-13 i NuProtect*),
- 3 badania dla produktu IV generacji o przedłużonym działaniu Elocta (*Kids A-LONG, Wang 2018, ASPIRE*).

8.2 Charakterystyka badań

Szczegółowa charakterystyka badań oceniających komparatory została przedstawiona w rozdziale 7. Ogółem badania były dosyć heterogeniczne, przede wszystkim prowadzone były w różnym okresie (publikowane od 2002 do 2018 roku, co wiąże się choćby z różnymi standardami opieki medycznej), na różnej liczbowo populacji (19 do 183 chorych), w różnym okresie obserwacji, często trudnym do określenia. W niektórych badaniach podawano okres obserwacji w dniach/miesiącach/latach trwania badania, w innych podawano liczbę dni ekspozycji (EDs) chorych na lek, która ze względu na niejednorodne schematy podawania leku i możliwość ich modyfikacji uniemożliwiała dokładne oszacowanie czasu pozostawania w badaniu, w nielicznych badaniach podano dane na temat pacjento-lat ekspozycji na lek. Jednak mimo to można zauważyć, że w badaniu dla produktu Afstyła okres obserwacji (mediana 5,6 miesiąca, ≥ 50 EDs) należał do jednego z krótszych – w badaniach podających takie dane obserwacja trwała od 3-6 miesięcy do nawet ponad 4 lat. W niektórych badaniach prowadzono kontynuację leczenia w ramach wydłużonego okresu obserwacji – *ASPIRE* (produkt Elocta) stanowiącym fazę wydłużoną badania *Kids A-LONG* i *guardianTM2* (produkt NovoEight), w którym leczenie kontynuowali chorzy z badań *guardianTM3* i *guardianTM1*. Badania były finansowane przez producentów poszczególnych leków.

Dla każdego z leków dostępne były dane dotyczące farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa, przy czym celem porównania z produktem Afstyła dla komparatorów prezentowano tylko dane obecne po stronie lonoctocogu alfa.

Tabelaryczne zestawienie charakterystyki komparatorów i wyników badań zawiera Tabela 50.

8.3 Ciężkość choroby

Celem raportu była ocena leczenia chorych na ciężką postać hemofilii A, która zgodnie z programem lekowym definiowana jest jako aktywność czynnika VIII < 1% normy – chorzy z dokładnie tak zdefiniowaną ciężkością HA uczestniczyli w badaniu dla produktu Afstyła. W badaniach dla komparatorów ciężka postać HA była różnie definiowana. Klasyczna definicja ciężkiej postaci HA rozumianej jako aktywność FVIII < 1% lub \leq 1% występowała w badaniach dla produktów NovoEight, Nuwiq i Elocta, przy czym w badaniu *Wang 2018* oceniającym emfuroctocog alfa nie przedstawiono definicji ciężkiego nasilenia choroby, ale we wstępie publikacji przy opisie jednostki chorobowej podane było, że chorzy z ciężką postacią HA mają aktywność FVIII < 1%, założono więc że takie kryterium przyjęto podczas skryningu chorych do badania. W pozostałych badaniach definicja ciężkiej postaci HA była różnie przedstawiana albo włączano pacjentów z ciężką do umiarkowanej postacią HA (przy czym wymagane było, aby w publikacji dostępne były wyniki dla podgrupy chorych z ciężką postacią HA). We wszystkich badaniach dla produktu Advate włączano chorych z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią HA, o aktywności FVIII \leq 2% normy. W badaniu *EPIC* wszyscy włączeni chorzy mieli aktywność FVIII < 1%, a w *Auerswald 2012* – u 96% chorych. W badaniach *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004* ponad 86% włączonych chorych miało aktywność FVIII < 1%, ale w publikacji *Fischer 2011* przedstawiono dodatkową analizę do tych badań, uwzględniającą wyłącznie chorych z ciężką postacią HA (aktywność FVIII < 1%). Z kolei dla produktu Kogenate Bayer tylko do badania *PAC* włączano chorych z ciężką HA o aktywności FVIII < 1%, w pozostałych ciężką postać definiowano jako aktywność FVIII < 2% lub \leq 2% (*Giangrande 2002*, *Kreuz 2005*, *JOS*) lub z postacią umiarkowaną do ciężkiej, bez definiowania jej (*Barnes 2006*, *ReCARE*).

8.4 Wiek włączonych chorych

Do raportu włączano badania prowadzone w populacji dzieci, ale dopuszczano również badania prowadzone w populacji mieszanej (dorośli i dzieci poniżej 18 roku życia), pod warunkiem dostępności wyników w podgrupie < 18 roku życia. W raporcie prezentowano tylko wyniki dotyczące podgrupy dzieci. Do raportu włączono 5 badań prowadzonych w mieszanej populacji: *Tarantino 2004* (Advate) [47% dzieci], *guardianTM1* [16% dzieci] i *guardianTM2* (NovoEight) [39% dzieci] oraz *ASPIRE* [29% dzieci] i *Wang 2018* (Elocta) [88% dzieci]. W pozostałych badaniach oceniano wyłącznie dzieci. Dodatkowe różnice dotyczą również wieku ocenianych, w części oceniano młodsze dzieci, w wieku od kilkunastu miesięcy do kilku lat (*guardianTM3*, *Kids A-LONG*, *ASPIRE*, *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect*, *EPIC*, *Auer-*

swald 2012, Blanchette 2008, Giangrande 2002, Kreuz 2005 i ReCARE), a w pozostałych uczestniczyły starsze dzieci, powyżej 12 lat (*guardian*TM1, Tarantino 2004, Barnes 2006 i PAC). W badaniu Stasyshyn 2017 (Afstyla) oceniano populację chorych < 12 roku życia, przy czym niektóre wyniki prezentowano dodatkowo w podgrupach chorych < 6 lat i w wieku 6 do < 12 lat – w takiej sytuacji starano się zestawiać wyniki w jak najbardziej zbliżonych podgrupach wiekowych.

8.5 Wcześniejsze leczenie

Do programu lekowego kwalifikowani są chorzy nowozdiagnozowani, nie leczeni wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi (populacja PUPs, z ang. *previously untreated patients*), co stanowi istotną niespójność z kryteriami selekcji przyjętymi w większości badań, w których uwzględniano pacjentów wcześniej leczonych rekombinowanymi i osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia VIII (populacja PTPs, z ang. *previously treated patients*). Podobnie jak w większości włączonych badań, ocena produktu Afstyla dotyczy populacji osób wcześniej leczonych (PTPs). Brak jest danych dla pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs) również dla produktów NovoEight i Elocta. Natomiast dla pozostałych komparatorów dostępne są badania zarówno dla populacji PTPs jak i PUPs (oraz MTPs, czyli chorych leczonych w niewielkim stopniu). Dla produktu Kogenate Bayer dane dla populacji PUPs lub MTPs dostępne w badaniach Giangrande 2002 i Kreuz 2005, a dla PTPs w badaniach Barnes 2006, ReCARE i PAC), z kolei w badaniu JOS (*Joint Outcome Study*) brak jest informacji na temat wcześniejszego leczenia, ale włączano dzieci ≤ 30 miesiąca życia, a na *clinicaltrial.com* podano oficjalny tytuł badania: „*A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia*” – co sugeruje, że są to PUPs. Dla produktu Advate dane dla PUPs lub MTPs w badaniach EPIC i Auerswald 2012, a dla PTPs w Blanchette 2008 i Tarantino 2004. Natomiast dla produktu Nuwiq jedno badanie (*NuProtect*) prezentuje dane dla PUPs, natomiast badania GENA-03 oraz GENA-13 dla PTPs. Należy zauważyć, że mimo braku danych w populacji chorych wcześniej nieleczonych rejestracja produktu Afstyla została poszerzona o tą grupę chorych, a EMA i FDA dopuściły stosowanie leku w populacji osób wcześniej nieleczonych, bez dodatkowych dowodów jego skuteczności w takiej grupie. Należy również zaznaczyć, że w Analizach weryfikacyjnych dla poszczególnych wniosków refundacyjnych (*AWA NovoEight 2015, AWA Elocta 2016, AWA Nuwiq 2015*) zwrócono uwagę na brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych wcześniej nieleczonych, jednak było to ograniczenie akceptowalne, a leki otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną i obecnie są finansowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (MZ 26/04/2018).

8.6 Masa ciała i rasa

Masa ciała ocenianych pacjentów (w badaniach, które prezentowały takie dane) była bardzo zróżnicowana – od 9 kg, poprzez 25 kg, do ponad 50 kg. Wynikało to z dużej rozbieżności wieku ocenianych chorych (małe dzieci i młodzież).

Większość ocenianej populacji w badaniach stanowili chorzy rasy białej – od ponad 60% do 100%.

8.7 Schemat leczenia

W analizowanych badaniach oceniano schemat leczenia profilaktycznego, leczenia doraźnego (*on demand*, podawanie leku tylko w przypadku wystąpienia krwawienia), a czasem również leczenia okołoperacyjnego (doraźne podanie leku przed i w trakcie planowanego zabiegu chirurgicznego, w tym ekstrakcji zęba). W związku z tym, że stosowanie produktu Afstyla zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dotyczy pacjentów spełniających kryteria profilaktyki pierwotnej lub wtórnej, po wystąpieniu krwawień do stawów (przy spełnieniu identycznych kryteriów jak dla modułu profilaktyki pierwotnej), w poniższym zestawieniu jako analizowany będzie schemat leczenia profilaktycznego. Dodatkowo oceniano zużycie leku podawanego celem zatrzymania krwawienia – dane takie w badaniach przedstawiono ogółem dla wszystkich obserwowanych krwawień, bez względu na stosowany schemat leczenia (profilaktyka pierwotna lub wyłącznie podania doraźne). Jedynie w badaniu *PAC* podano informacje o zużyciu produktu Kogenate Bayer podawanego podczas krwawień raportowanych w trakcie leczenia profilaktycznego (oddzielnie niż dla schematu leczenia doraźnego). Dodatkowo w każdym z badań dozwolono modyfikację dawkowania schematu leczenia w zależności od potrzeb pacjenta. W razie wystąpienia krwawienia podawano produkt rFVIII stosowany w ramach danego badania w dawce indywidualnie dopasowanej.

8.8 Zużycie leków – profilaktyka pierwotna

8.8.1 Roczne zużycie leków na osobę

Dla każdego z leków dostępne były dane dotyczące zużycia w leczeniu profilaktycznym. W *badaniu Stasyshyn 2017*, w którym mediana wieku ocenianych dzieci wyniosła 7,0 lat, podano dane o **rocznym zużyciu lonoctocogu alfa (produkt Afstyla) na osobę – mediana wyniosła 4109 IU/kg/rok, a średnia 4312 IU/kg/rok**. Dla pozostałych leków podawano zużycie tygodniowe, miesięczne lub w całym okresie ob-

serwacji, konieczne więc było przeliczenie wartości na zużycie roczne (szczegóły obliczeń opisano każdorazowo w tabeli). **Roczne zużycie produktu Kogenate Bayer** było podobne, obliczona **mediana wyniosła 4312,3 IU/kg/rok** (na podstawie badania *PAC*, w którym podobnie jak w *Stasyshyn 2017* lek stosowano u chorych wcześniej leczonych, a mediana wieku ocenianych dzieci wyniosła 12 lat). Z kolei w przypadku **produktu Advate** wystąpiły znaczące różnice w zużyciu leku w zależności od badania – w *Auerswald 2012* obliczona **mediana rocznego zużycia wyniosła 2272,5 IU/kg/rok** (mediana wieku ocenianych dzieci wyniosła 0,6 roku), a w *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004* (dane dla populacji z ciężką postacią HA, mediany wieku ocenianych populacji odpowiednio 3,2 i 13,9 lat, z publikacji *Fischer 2011*) obliczone **mediany wyniosły odpowiednio 5616 i 4472 IU/kg/rok**. Różnice mogą wynikać z faktu, że w badaniu *Auerswald 2012* uczestniczyli chorzy w wieku poniżej 1,5 roku wcześniej nieleczeni, a w pozostałych dwóch badaniach pacjenci PTPs. Obliczone na podstawie danych z badania *guardianTM3*, w którym oceniano populację PTPs o średniej wieku 6,1 lat, **średnioroczne zużycie produktu NovoEight wyniosło 5544 IU/kg/rok**. Natomiast obliczone **średnioroczne zużycie produktu Nuwiq wyniosło 3610,8 IU/kg/rok** – na podstawie badania *NuProtect*, w którym uczestniczyli chorzy PUPs o medianie wieku 1,1 roku, **oraz 6345,6 IU/kg/rok i 6613,2 IU/kg/rok** odpowiednio w badaniach *GENA-03* oraz *GENA-13* (dane z populacji badania *GENA-13* na podstawie publikacji *Klukowska 2018*) w populacji PTPs, gdzie średni wiek wyniósł około 6 lat. W przypadku **produktu o przedłużonym działaniu Elocta**, dla którego wszystkie dane pochodziły od populacji PTPs o medianie wieku 5,0 lat, obliczona **mediana rocznego zużycia wyniosła 4581,72 IU/kg/rok** (badanie *Kids A-LONG*). W badaniu *ASPIRE* podano dane dotyczące rocznego zużycia w podgrupach wiekowych, **u chorych < 6 lat** (mediana 4,6 lat) **mediana zużycia wyniosła 5133,1 IU/kg/rok**, a **u chorych w wieku od 6 do < 12 lat** (mediana 9,0 lat) – **4819,8 IU/kg/rok**. Rozbieżności w zużyciu poszczególnych leków mogą wynikać z różnic w ocenianej populacji, przede wszystkim ze względu na wiek. Najmniejsze zużycie zaobserwowano u małych dzieci i niemowląt (ok. do 1 roku), zużycie zwiększało się u kilkuletnich dzieci, a u nastolatków zaobserwowano trend do zmniejszania zużycia leków. Zwiększone zużycie leków u kilkuletnich dzieci może być związane z koniecznością dostosowania dawki ze względu na zwiększoną ruchliwość i częstsze przypadki krwawień pourazowych. W późniejszym wieku dzieci stają się bardziej uważne i świadome konsekwencji związanych z chorobą, więc obserwuje się zmniejszenie częstości krwawień pourazowych, a co za tym idzie możliwość zmniejszenia profilaktycznego zużycia leków. Ogółem badania cechują się dużą heterogenicznością, różnią się wielkością próby, wiekiem ocenianej populacji, a w niektórych badaniach nie

wszyscy chorzy mają ciężką HA z aktywnością FVIII < 1%. Trudno jest określić czynniki, które mogą wpłynąć na różnice w zużyciu leków.

8.8.2 Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym

Mediana pojedynczej dawki produktu Afstyla w profilaktyce wyniosła 32 IU/kg u chorych otrzymujących lek 3 razy w tygodniu i była podobna do dawki u chorych leczonych 2 razy w tygodniu – 35,5 IU/kg. Dla produktu Kogenate Bayer mediana pojedynczej dawki wyniosła od 27,1 IU/kg/wlew w badaniu *PAC*, do 43,1 i 51,4 IU/kg w badaniu *Kreuz 2005* (odpowiednio dla kohorty amerykańskiej i europejskiej). Mediana zużycia produktu Advate wyniosła 45,7 IU/kg w badaniu *Auerswald 2012*, a w badaniu *Blanchette 2008* 33,8 IU/kg/wlew w profilaktyce standardowej i 45,5 IU/kg/wlew w profilaktyce zmodyfikowanej. W badaniu *guardian^{TM3}*, w którym ok 75% otrzymywało produkt NovoEight 3 razy w tygodniu średnia dawka dla pojedynczego pacjenta wynosiła 36,8 IU/kg, a w badaniu *guardian^{TM2}* około 40 IU/kg. Dla produktu Nuwiq średnia dawka na wlew wynosiła 38,9 IU/kg w badaniu *GENA-03*, 38,6 IU/kg w badaniu *GENA-13* i 39,1 IU/kg/EDs w badaniu *NuProtect*.

8.8.3 Modyfikacja dawkowania

Około 40% chorych leczonych produktem Afstyla 3 razy w tygodniu lub 2 razy w tygodniu miało dostosowane dawkowanie leku przynajmniej raz w ciągu badania *Stasyshyn 2017*. Generalnie obserwowano trend w kierunku zmniejszania częstości podawania leku. Dla pozostałych leków takie dane dostępne były rzadko, przynajmniej jedną modyfikację dawkowania produktu NovoEight zastosowano u 20,6% chorych (*guardian^{TM3}*), a produktu Elocta u 10,1% chorych (*Kids A-LONG*) do 21,3% (*ASPIRE*).

8.8.4 Podanie doraźne w trakcie krwawienia

W każdym z badań w czasie profilaktyki w przypadku wystąpienia krwawienia podawano dodatkowo doraźne lek celem zatrzymania krwawienia. Dla każdego z leków dostępne są dane dotyczące zużycia poszczególnych rFVIII stosowanych w czasie krwawienia. Jednak w badaniach prezentowane są łącznie dane dotyczące leczenia krwawień w czasie schematu profilaktyki i wyłącznie leczenia doraźnego. Jedynym badaniem gdzie przedstawiono oddzielnie zużycie leku w czasie krwawień występujących w trakcie profilaktyki jest badanie *PAC*. W badaniach podawano wartość skumulowanej dawki jaką należało podać celem zatrzymania krwawienia lub wielkość dawki leku podawanej w pojedynczym wlewie

(które były w miarę zbliżone, ponieważ u większość chorych do zatrzymania krwawienia wystarczyło jedno podanie leku).

Mediana **skumulowanej dawki produktu Afstyla konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia** wyniosła **27,6 IU/kg** – dawka ta była jedną z najmniejszych umożliwiającą zatrzymanie krwawienia. Dawka w pojedynczym wlewie stosowana do zatrzymania krwawienia była zbliżona – mediana wyniosła 27,3 IU/kg/wlew. W przypadku **produktu Kogenate Bayer** mediana **skumulowanej dawki koniecznej do zatrzymania krwawienia** u chorych wyniosła w badaniu *Kreuz 2005* **46,9 i 56,7 IU/kg** (odpowiednio kohorta amerykańska i europejska). W badaniu *PAC* mediana dawki stosowanej w jednym wlewie do zatrzymania krwawienia wyniosła 25,0 IU/kg, a dla większości krwawień do zatrzymania krwawienia wystarczył jeden wlew (81,8%) (ocena dotyczyła wyłącznie okresu stosowania postępowania profilaktycznego). Mediana **skumulowanej dawki produktu Advate koniecznej do zatrzymania krwawienia** w badaniu *Blanchette 2008* (populacja ogólna, czyli chorzy na umiarkowaną i ciężką HA) wyniosła **46,6 IU/kg**, była większa niż dawka w pojedynczym wlewie, której mediana wyniosła 34,7 IU/kg/wlew. Średnia **skumulowana dawka produktu NovoEight konieczna do zatrzymania krwawienia** w *guardian^{TM3}* badaniu wyniosła **54,2 IU/kg**. Z kolei dla **produktu Nuwiq średnia skumulowana dawka** wyniosła w badaniu *NuProtect* **47,6 IU/kg/krwawienie** (36,4 IU/kg/wlew), a w badaniu *GENA-03* – **95,9 IU/kg/krwawienie** (45,1 IU/kg/wlew), natomiast w badaniu *GENA-13* podano, że mediana dawki potrzebnej do zatrzymania krwawienia wyniosła **47,4 IU/kg (39,8 IU/kg/wlew)**. W badaniu *Kids A-LONG* mediana **skumulowanej dawki produktu Elocta koniecznej do zatrzymania krwawienia** wyniosła **54,90 IU/kg** (49,69 IU/kg/wlew). W badaniu *ASPIRE* podano wielkość dawki tego leku w pojedynczym wlewie stosowanej do zatrzymania krwawienia – u dzieci < 6 lat mediana wyniosła 43,86 IU/kg/wlew, a u chorych w wieku 6 do < 12 lat – 49,27 IU/kg/wlew (u ponad 80% chorych do zatrzymania krwawienia wystarczył jeden wlew leku).

8.9 Farmakokinetyka

W badaniu *Klamroth 2016* produkt Afstyla wykazywał lepszy profil farmakokinetyczny w porównaniu do produktu Advate. Wartości poszczególnych parametrów zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII, indywidualne dla każdego pacjenta. Mimo iż wszyscy włączeni pacjenci mieli aktywność FVIII < 1% normy, resztkowe aktywności FVIII z poprzednich podań leków przed badaniem mogły spowodować nieoczekiwanie wysoką aktywność FVIII przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej korekty (*overcorrection*), ocenę niektórych parametrów należy interpretować przy użyciu wartości nieskory-

gowanych o wyniki początkowe – AUC, $t_{1/2}$, CL, V_{ss} i MRT. Parametry PK uzyskane głównie z wczesnych punktów czasowych – C_{max} , IR – najlepiej odzwierciedlają wartości skorygowane względem wartości początkowych. Wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie takich parametrów: T_{max} , $AUC_{(0-last)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $t_{1/2}$, CL, MRT i V_{ss} . Produkt Afstyła charakteryzował się (analiza bez korekty):

- dłuższym okresem półtrwania niż produkt Advate (średnie wartości $t_{1/2}$ wyniosły odpowiednio 14,5 vs 13,3 h, $p = 0,0013$),
- mniejszym klirensiem (średnia wartość CL odpowiednio 2,64 vs 3,68 ml/h·kg, $p < 0,0001$),
- dłuższym średnim czasem obecności leku w organizmie (średnia wartość MRT odpowiednio 20,4 vs 17,1 h, $p < 0,0001$),
- większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu (średnie $AUC_{(0-inf)}$ odpowiednio 2090 vs 1550 IU·h/dl, $p < 0,0001$).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia – średnie wartości po podaniu produktu Advate i Afstyła wyniosły odpowiednio 2,32 i 2,24 (IU/dl)/(IU/kg) (analiza z uwzględnieniem korekcji),
- maksymalnej aktywności leku – średnie wartości C_{max} wyniosły 116 i 113 IU/dl, odpowiednio dla produktu Advate i Afstyła (analiza z uwzględnieniem korekcji).

W badaniu *Stasyshyn 2017* analizę parametrów farmakokinetycznych prezentowano w podgrupach dzieci < 6 lat i 6 do < 12 lat. Dla komparatorów starano się dopasować wyniki jak najbardziej podobnych podgrup.

Średnia maksymalna aktywność leku osiągnięta we krwi po podaniu (C_{max}) w podgrupie dzieci < 6 lat dla produktu Afstyła wyniosła 80,2 IU/dl. Średnia wartość C_{max} po podaniu produktu Advate u dzieci w wieku 2-5 lat wyniosła 95,0 IU/dl, natomiast po podaniu produktu Nuwiq również dzieciom w wieku 2-5 lat średnia wartość (przeliczona na jednostki zgodne z pozostałymi badaniami) wyniosła 100 IU/dl. W podgrupie dzieci starszych, w wieku 6-12 lat, średnia C_{max} wyniosła 83,5 IU/dl dla produktu Afstyła i 100 IU/dl dla Nuwiq. Dla pozostałych komparatorów nie podano takich danych.

Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu

aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika VIII chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Uzyskanie podobnych wartości dla obu produktów leczniczych oznacza, że leki te mogą osiągać podobną skuteczność po podaniu podobnej wielkości dawek. Dane dotyczące wartości odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia dostępne były dla każdego z ocenianych leków. W podgrupie dzieci poniżej 6 roku życia średni IR po podaniu produktu Afstyła wyniósł 1,60 (IU/dl)/(IU/kg) i był podobny do średnich wartości IR uzyskanych w podobnej grupie wiekowej dla produktu Advate, 1,88 (IU/dl)/(IU/kg) i produktu Nuwiq, 1,87 (IU/dl)/(IU/kg) (1,55 dla badania *GENA-13*). Średnia wartość IR u dzieci poniżej 6 roku życia była największa dla produktu NovoEight, 2,24 (IU/dl)/(IU/kg), i Kogenate Bayer (dzieci ≤ 4 lat), 2,04 (IU/dl)/(IU/kg). Dla produktu Elocta średni IR u dzieci < 6 lat wyniósł 1,92 (IU/dl)/(IU/kg). U starszych dzieci (6 do 12 lat) uzyskano podobne wyniki – średnie wartości IR były podobne dla produktów Afstyła, Kogenate Bayer (dzieci w wieku < 18 lat), Nuwiq – wynosiły 1,66-1,90 (IU/dl)/(IU/kg), a dla produktów NovoEight i Elocta były większe, odpowiednio 2,48 i 2,44 (IU/dl)/(IU/kg).

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) poszczególnych leków w organizmie był podobny dla produktów Afstyła, Kogenate Bayer, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat) jak i starszych (> 6 lat); średni $t_{1/2}$ wynosił około 10 h (9,49 do 10,4). W przypadku długodziałającego leku Elocta $t_{1/2}$ był dłuższy, średnia wyniosła 12,67 h u dzieci < 6 lat i 14,88 h u dzieci 6 do < 12 lat.

Podobnie, **średni czas obecności leku w organizmie (MRT)** był podobny dla produktów Afstyła, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat) jak i starszych (> 6 lat); średni MRT wynosił około 12 h (11,92 do 12,74). Średni MRT dla długodziałającego produktu Elocta był większy, wyniósł 17,24 h u dzieci < 6 lat i 20,90 h u dzieci 6 do < 12 lat. Dla produktu Kogenate Bayer średni MRT wynosił 15,1 h, co stawia go pośrodku – podgrupa wiekowa najbardziej odstająca, dzieci starsze, w wieku < 18 lat.

Większe wartości $t_{1/2}$ i MRT wskazują na dłuższe utrzymywanie się leku w organizmie, natomiast wartość CL świadczy o prędkości usuwania leku z organizmu, korzystniejsza jest więc mniejsza wartość tego parametru. **Średnia wartość klirensu (CL)** była podobna dla produktów Afstyła, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat), wyniosła 4,43 do 5,40 ml/h·kg. W podgrupie dzieci starszych (6 do 12 lat) oraz < 18 lat dla produktu Kogenate Bayer wyniki były trochę niższe, wartości wyniosły 3,70 do 4,63 ml/h·kg. Natomiast najlepsze wyniki uzyskał długodziałający lek Elocta, u dzieci < 6 lat średni CL wyniósł 3,60 ml/h·kg, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat – 2,78 ml/h·kg.

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) dla produktu Afstyła wyniosła 71,0 ml/kg u dzieci < 6 lat i 67,1 ml/kg u dzieci w wieku 6 do < 12 lat. Dla pozostałych leków średnie wartości V_{ss} były trochę niższe – wyniosły od około 51 do 59 l/kg. Im mniejsza wartość V_{ss} , tym lepiej – wskazuje, że przy tej samej objętości podania więcej leku pozostaje w osoczu.

Średnia wartość pola powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku od czasu, w ocenie od momentu podania leku do ostatniej mierzalnej aktywności ($AUC_{(0-last)}$) była podobna Afstyła, Kogenate Bayer, Advate, NovoEight i Nuwiq, wyniosła 1010 do 1320 IU·h/dl. Dla długodziałającego leku Elocta uzyskano nieco lepsze wyniki, u dzieci < 6 lat średnie $AUC_{(0-last)}$ wyniosło 1502 IU·h/dl, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat – 2093,5 IU·h/dl.

Leki ogółem charakteryzowały się porównywalnym profilem farmakokinetyki, z wyjątkiem długodziałającego produktu Elocta, dla którego obserwowano nieco lepsze wyniki, co było zgodne z jego budową i oczekiwaniami.

8.10 Skuteczność leczenia profilaktycznego

W badaniu *Stasyshyn 2017* dane dotyczące częstości krwawień prezentowano w populacji ogólnej badania, czyli u chorych w wieku 1 do < 12 lat, a także w podgrupach: < 6 lat i ≥ 6 do < 12 lat. W przypadku oceny hemostatycznej w badaniu podano dane tylko dla populacji ogólnej. Wyniki z badań dla komparatorów starano się zestawić z lonoctocogiem alfa w podgrupach jak najbardziej zbliżonych wiekowo.

8.10.1 Roczna częstość krwawień (ABR)

Mediana rocznej częstości krwawień u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – wyniosła 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok.

Mediana ABR u dzieci poniżej 12 roku życia była podobna dla produktów Afstyła i NovoEight (3,69 i 3,02 krwawień/pacjenta/rok), mniejsza dla produktów Nuwiq (1,90 w próbie *GENA-03* oraz 1,72 w próbie *GENA-13*) i Elocta i 1,96 krwawień na pacjenta/rok) i najmniejsza dla produktu Kogenate Bayer (0,0 krwawień/pacjenta/rok). Dla produktu Advate przedstawiono tylko wyniki w podgrupach wieko-

wych (1-6 lat i 10-16 lat), które były zbliżone do wartości uzyskiwanych dla produktu Afstyla, 3,1-33 krwawień/pacjenta/rok.

8.10.2 Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)

Dla większości z ocenianych leków mediana AsBR u dzieci < 12 roku życia (< 15 lat dla Kogenate Bayer) wyniosła 0,00 krwawień/pacjenta/rok (brak takich danych dla produktu Advate), natomiast w przypadku produktu Nuwiq mediana ta wyniosła 0,34. Wyniki były podobne w obrębie podgrup dzieci młodszych i starszych. Również w przypadku rozpatrywania wyników prezentowanych w postaci średnich częstości obliczonych w modelu regresji, nie zaobserwowano wyraźnego trendu na korzyść któregoś z leków – częstości w zakresie 0,67 do 1,9 zdarzeń/pacjenta/rok. Leki skutecznie zmniejszały częstość spontanicznych krwawień, co jest niezwykle istotne u chorych na ciężką postać HA, w której obserwuje się samoistne krwawienia do stawów i mięśni.

8.10.3 Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)

Mediana ABR do stawów u dzieci w wieku poniżej 12 lat wyniosła 1,62 krwawień/pacjenta/rok dla produktu Afstyla i 0,00 krwawień/pacjenta/rok dla produktów Kogenate Bayer i Elocta. Rozpatrując ABR do stawów jako średnią częstość – dla produktu Afstyla wyniosła ona 3,3 a dla produktu Nuwiq – 0,36-1,45 krwawień na pacjenta na rok. Wyniki dla produktu Advate dostępne są dla podgrup wiekowych, 1-6 lat – mediana 0,0 zdarzeń/pacjenta/rok (podobnie jak dla produktów Afstyla i Elocta w takiej grupie wiekowej), i podgrupa 10-16 lat – mediana 1,4 zdarzeń/pacjenta/rok. Dla pozostałych leków mediana ABR do stawów u starszych dzieci wynosiła od 0,00 dla produktów Kogenate Bayer i Elocta, oraz 2,31 zdarzeń na pacjenta na rok dla produktu Afstyla.

8.11 Odpowiedź hemostatyczna – powodzenie leczenia

Powodzenie leczenia, rozumiane jako uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej uzyskało 96,3% chorych leczonych produktem Afstyla. W przypadku komparatorów powodzenie leczenia uzyskiwano u nieco mniejszego odsetka chorych, u > 86% do 94% chorych, wyjątkiem było badanie *GENA-03* (Nuwiq), w którym powodzenie leczenia stwierdzano z częstością 82,4%. W podgrupie starszych dzieci (12-17 lat) w badaniu *guardianTM1* (NovoEight) częstość powodzenia leczenia była niższa, wynosiła 71,6%.

Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia produktem Afstyła spośród 96,3% chorych z sukcesem leczenia bardzo dobrą odpowiedź hemostatyczną uzyskało 95,3% pacjentów, a dobrą – 11,0%. W przypadku pozostałych leków odsetek chorych z bardzo dobrą odpowiedzią jest znacznie mniejszy (mimo iż sukces leczenia uzyskiwało niewiele mniej chorych), wynosił ponad 55% dla octocogu alfa (Kogenate Bayer i Advate), a dla produktu NovoEight 54,0-69,1% (u chorych w podgrupie wiekowej 0-11 lat, najbardziej zbliżonej do badania *Stasyshyn 2017*); u starszych dzieci w wieku 12-17 lat odsetek był niższy, wynosił 29,9-34,6% (badania *guardianTM1*, *guardianTM2*).

8.11.1 Odpowiedź hemostatyczna – liczba wlewów leku konieczna do zatrzymania krwawienia

W każdym z badań u większości chorych do zatrzymania krwawienia wystarczył jeden wlew leku, jednak odsetki różniły się pomiędzy lekami. Największy odsetek chorych uzyskujących hemostazę po podaniu 1 wlewu leku stwierdzono dla produktu Afstyła. Odsetek chorych, u których jeden wlew leku wystarczył do zatrzymania krwawienia wyniósł 85,9%. W przypadku produktu Kogenate Bayer odsetek ten wyniósł 68,9% do 74%, dla Advate – 68,9% do 78,2%. U chorych w wieku 0-11 lat leczonych produktem NovoEight 1 wlew leku wystarczył do zatrzymania krwawienia u 76,3% do 81,0% chorych. Natomiast w przypadku produktu Nuwiq odsetek wyniósł 68,6% do 82,1%, a dla produktu Elocta 81,4% do 82,3%.

8.12 Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach zaobserwowano zdarzenia niepożądane zgodne z oczekiwanym profilem w populacji dzieci z hemofilią. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około połowy pacjentów leczonych produktem NovoEight i u większości chorych otrzymujących pozostałe leki (>60% i >70% dla produktów Nuwiq i Afstyła, >80% dla produktu Elocta i >90% dla Kogenate Bayer i Advate). Wyjątkami były badania *PAC* (Kogenate Bayer) i *ASPIRE* (Elocta), w których odsetek chorych raportujących AEs był mniejszy, odpowiednio 26,7% i 44,3%. Większość obserwowanych AEs miała łagodne nasilenie. Ciężkie (*serious*) AEs występowały u maksymalnie kilku procent chorych i przeważnie nie były związane z leczeniem, z wyjątkiem badania *Auerswald 2012* (produkt Advate), w którym SAEs wystąpiły u 51% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w zależności od badania stwierdzano u kilku procent chorych do kilkunastu procent (Kogenate Bayer i Advate, badania *Kreuz 2005* i *Auerswald 2012*). W poszczególnych badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które prowadziłyby do

przerwania leczenia albo publikacje nie prezentowały takich informacji. Natomiast w badaniu dla produktu Afstyła jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania badania.

W większości badań nie stwierdzono zgonów (albo nie podano informacji na ten temat) – jedynie w próbie *GENA-13* raportowano 1 przypadek zgonu w wyniku wypadku samochodowego, który uznano za niezwiązany z prowadzonym leczeniem. Nie odnotowano również zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ani ciężkich reakcji alergicznych. Leki charakteryzowała dobra tolerancja podania (w każdym przypadku wlew dożylny), ogółem w badaniach obserwowano pojedyncze przypadki reakcji w miejscu podania (rumień, swędzenie, ból, czy uczucie gorąca).

W badaniach oceniających produkt Afstyła, NovoEight i Elocta nie zaobserwowano rozwoju inhibitorów, natomiast dla pozostałych leków obserwowana częstość rozwoju inhibitorów wynosiła od 0% (po jednym z badań dla produktów Kogenate Bayer, Advate i Nuwiq [badania *GENA-03* oraz *GENA-13*]) do kilku-kilkunastu procent (Kogenate Bayer i Nuwiq [badanie *NuProtect*]), a nawet do 30-40% (Advate).

8.13 Tabelaryczne zestawienie wyników

Tabela 50. Zestawienie danych z badań dla produktu Afstyla (lonococog alfa) z danymi z badań dla komparatorów, produkty Kogenate Bayer (octocog alfa), Advate (octocog alfa), NovoEight (turococog alfa), Nuwiq (simococog alfa), Elocta (efmorococog alfa).

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonococog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turococog alfa) N=165	Nuwiq (simococog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
Generacja leku	III	II	III	III	IV	IV
Liczba badań	1 (<i>Stasyshyn 2017</i>), dodatkowo badanie <i>Mahlangu 2016</i> : mieszana populacja w wieku 12- 65 lat, przedstawiono gdy były dostępne dane w podgrupie 12-18 lat (každorazowo zaznaczo- no)	6 (<i>Giangrande 2002, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS, PAC, ReCARE</i>)	4 (<i>EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, Taranti- no 2004</i>)	3 (<i>guardianTM3, guar- dianTM1, guardianTM2</i>) <i>guardianTM2</i> – stanowi fazę wydłużoną, w którym uczestniczyli chorzy po zakończeniu badań <i>guardianTM3</i> i <i>guardianTM1</i> , więc część chorych (N=78) uczestniczyło w dwóch badaniach	3 (<i>GENA-03, GENA-13, NuProtect</i>)	3 (<i>Kids A-LONG, ASPIRE, Wang 2018</i>) <i>ASPIRE</i> – stanowi fazę wydłużoną, w którym uczestniczyli chorzy po zakończeniu badania <i>Kids A-LONG</i> , więc część chorych (N=61) uczestniczyło w dwóch badaniach
Liczba chorych (liczba chorych w poszczególnych badaniach)	84	390 (31+20+61+65+30+183)	174 (19+55+53+47)	165 (63+24+78)	174 (59+49+66)	149 (71+17+61)
Metodyka badań	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne, fazy III; klasyfikacja AOTMiT: IID	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne i retrospektywne, jednoramienne badanie opisowe (<i>ReCARE</i>);	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne i prospektywne badanie bez randomizacji z historyczną grupą kontrolną (<i>EPIC</i>);	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne; klasyfikacja AOTMiT: IID	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne; klasyfikacja AOTMiT: IID	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne i retrospektywne, jednoramienne badanie opisowe (<i>Wang 2018</i>);

Afstyla® (lonococog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
		klasyfikacja AOTMiT: IID, IVC i IVB	klasyfikacja AOTMiT: IID i IIIC			klasyfikacja AOTMiT: IID i IVB
Ocena jakości badań (NICE)	7/8	6-8/8	6-7/8	7/8	7/8	6-7/8
Typ analiz	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo	skuteczność, farmakokinetyka, bezpieczeństwo
Okres obserwacji	≥50 EDs, mediana 5,6 mies.	w zależności od badania: średnia EDs 85-797, obserwacja 3 mies. do >4 lat albo brak danych	w zależności od badania: ≥50 do 75 EDs, obserwacja 6 mies. do 3 lat	w zależności od badania: średnia EDs 60-361,6, obserwacja 4,5 mies. do >4 lat	w zależności od badania: średnia EDs 43,0-89,8 w badaniach <i>NuProtect</i> oraz <i>GENA-03</i> ; ocena długookresowa w <i>GENA-13</i> : średnia EDs 415 (SD: 107)	w zależności od badania: średnia EDs 232 lub mediana obserwacji 5,5-6,12 mies.
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (37)	wieloośrodkowe i jednoośrodkowe	wieloośrodkowe i brak danych	wieloośrodkowe	wieloośrodkowe	wieloośrodkowe i brak danych
Sponsor	CSL Behring	Bayer	Baxter i brak danych	Novo Nordisk A/S	Octopharma AG	Biogen i brak danych
Kryteria włączenia						
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1% normy) 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1% normy w <i>PAC</i>, <2% w <i>Giangrande 2002</i>, <i>Kreuz 2005</i>, ≤2% w <i>JOS</i>) umiarkowana do ciężkiej HA (<i>Barnes 2006</i>, <i>ReCA-</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2% normy) 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII ≤1% normy) 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1% normy) 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII ≤1% normy, brak definicji ciężkiej postaci choroby w <i>Wang 2018</i>, ale we wstępie publikacji przy opisie

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmroctocog alfa) N=149
		RE)				ciężkości hemofilii jest podane, że chorzy z ciężką postacią mają aktywność FVIII <1%)
Wiek	▪ <12 lat	▪ dzieci: <30 mies. (JOS), ≤4 lata (Giangrande 2002, Kreuz 2005), w pozostałych bad. dzieci <18 lub <16 lat	▪ dzieci: <1 rok życia (EPIC), <6 lat (Auerswald 2012, Blanchette 2008) ▪ dzieci i dorośli (Tarantino 2004)	▪ 0-11 lat (guardian ^{TM3}) ▪ 12-65 lat (guardian ^{TM1}) ▪ dzieci i dorośli (guardian ^{TM2})	▪ nie zdefiniowano	▪ <12 lat w Kids A-LONG, w pozostałych nie zdefiniowano
Wcześniejsze leczenie	▪ PTPs (FVIII) >50 EDs przed rekrutacją do badania	▪ PTPs (Barnes 2006, PAC, ReCARE) ≥50 EDs (FVIII) ▪ PUPs lub MTPs (Giangrande 2002, Kreuz 2005) ▪ Nie zdefiniowano (JOS)	▪ PTPs (Blanchette 2008, Tarantino 2004), ≥50 lub ≥150 EDs (FVIII) ▪ PUPs lub MTPs (EPIC, Auerswald 2012)	▪ PTPs (FVIII) ≥50 do ≥150 EDs	▪ PTPs (GENA-03) ≥50 EDs (FVIII) ▪ PUPs (NuProtect)	▪ PTPs (FVIII lub tylko rFVIII Fc w Wang 2018) ≥50 EDs
Obecność inhibitora FVIII	▪ niedozwolona	▪ niedozwolona	▪ niedozwolona	▪ niedozwolona	▪ niedozwolona lub nie zdefiniowano	▪ niedozwolona lub nie zdefiniowano
Charakterystyka populacji						
Wiek	mediana 7,0 (zakres: 1-11) lat	średnia/mediana ok. 1 roku, ok. 7 i 12 lat	mediana/średnia <1 roku, ok. 3 i 14 lat	średnia 6,1 do 14 lat	średnia ok. 1,1 do 6,1 lat	mediana 4,5 do 13,9 lat
Aktywność FVIII	<1% normy	≤1% u wszystkich w Giangrande 2002 i PAC,	<1% u wszystkich chorych w EPIC, u ≥96% chorych w	≤1% normy	<1% normy	≤1% normy

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
		u \geq 80% chorych w <i>Barnes 2006</i> i <i>Kreuz 2005</i> , w <i>ReCARE</i> średnia FVIII:C 1,224 IU/dl (SD: 0,7528), a w <i>JOS</i> mediana FVIII:C 0,6 IU/dl (zakres: 0,3-2,0)	<i>Auerswald 2012</i> i <i>Tarantino 2004</i> , >86% w <i>Blanchette 2008</i> (w <i>Fischer 2011</i> analiza post-hoc w podgr. z ciężką HA z <i>Blanchette 2008</i> i <i>Tarantino 2004</i>)			
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs brak informacji o rodzaju FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs w <i>Barnes 2006</i>, <i>PAC</i>, <i>ReCARE</i> pdFVIII: 46,7% w <i>PAC</i> brak informacji o rodzaju FVIII w <i>Barnes 2006</i> i <i>ReCARE</i> brak w <i>Giangrande 2002</i> i <i>Kreuz 2005</i> brak informacji w <i>JOS</i> 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs w <i>Blanchette 2008</i> i <i>Tarantino 2004</i> brak informacji o rodzaju FVIII brak w <i>EPIC</i> i <i>Auerswald 2012</i> 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs pdFVIII: 49,2% do 87,5% rFVIII lub oba: reszta 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs w <i>GENA-03</i> pdFVIII: 55,9% pdFVIII i rFVIII: 10,2% <i>GENA-13</i>: 100% (pacjenci z <i>GENA-03</i>) brak w <i>NuProtect</i> 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy PTPs brak informacji o rodzaju FVIII
Masa ciała [kg]	mediana 25,00 (zakres: 10,0-87,5)	średnia ok. 9 do 55,5 kg	brak informacji	średnia 24,6 do 52,6	średnia 26,7 (29,3 w <i>GENA-13</i>) brak informacji w <i>NuProtect</i>	mediana 21,30
Rasa biała, n chorych (%)	72,6%	75% do 100% brak informacji w <i>PAC</i> i <i>ReCARE</i>	67% do 95%	66,7% do 84,1%	77,3% do 100%	ok. 67%, brak informacji w <i>Wang 2018</i>
Uwagi				w <i>guardianTM 2</i> nie przedstawiono wyj-	W badaniu <i>GENA-13</i> uczestniczyli chorzy	w <i>Wang 2018</i> przedstawiono charaktery-

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmoroctocog alfa) N=149
				ściowej charakterystyki populacji (do badania włączano chorych, którzy ukończyli <i>guardian</i> ^{TM1} i <i>guardian</i> ^{TM3})	z badania <i>GENA-03</i> (dalsza obserwacja)	stykę całej włączonej populacji dzieci i dorosłych
Interwencja						
Leczenie profilaktyczne	15-50 IU/kg EOD, 3×tydz. (mediana 32 IU/kg) lub 2×tydz. (mediana 35 IU/kg), dawka wg decyzji lekarza (na podst. wcześniejszego leczenia lub analizy PK), modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień wg wytycznych WFH	w zależności od badania: 25 IU/kg EOD lub 3×tydz. lub ogółem ≥2×tydz. bez informacji o wielkości dawki, modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień indywidualnie dopasowane	w zależności od badania: 25-50 (±5) IU/kg 1-3×tydz. lub 3-4×tydz. lub 25-40 IU/kg 3-4×tydz. lub EOD, modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień indywidualnie dopasowane	w zależności od badania: 20-50 IU/kg EOD, 20-60 IU/kg 3×tydz., modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień indywidualnie dopasowane	w zależności od badania: 30-40 IU/kg EOD lub 3×tydz. albo 20-50 IU/kg, modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień indywidualnie dopasowane	25-50 IU/kg 2×tydz. w <i>Kids A-LONG</i> , dawkowanie co 2, 3, 4 lub 5 dni, bez informacji o wielkości dawki w <i>Wang 2018</i> , 25-65 IU/kg co 3-5 dni, 20-65 IU/kg 2×tydz., modyfikacja dawkowania dozwolona, dodatkowo leczenie krwawień indywidualnie dopasowane
Zużycie leku (dane tylko dla dzieci)						
Dane z badań:	<i>Stasyshyn 2017</i> (N=81)	<i>Giangrande 2002</i> (N=15), <i>Kreuz 2005</i> (N=61), <i>JOS</i> (N=65), <i>PAC</i> (N=30)	<i>Auerswald 2012</i> (N=55), <i>Blanchette 2008</i> (N=46), <i>Tarantino 2004</i> (N=47)	<i>guardian</i> ^{TM3} (N=63), <i>guardian</i> ^{TM2} (N=78)	<i>GENA-03</i> (N=59), <i>GENA-13</i> (N=49), <i>NuProtect</i> (N=58)	<i>Kids A-LONG</i> (N=69), <i>ASPIRE</i> (N=17)
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym	wszystkie schematy leczenia profilaktycznego,	▪ mediana 4312,3 IU/kg/rok – obliczono:	▪ mediana 2272,5 IU/kg/rok, łącznie	▪ średnia 462 IU/kg/mies. (<i>guardian</i> ^{TM3})	▪ średnia 3610,8 IU/kg, N=45 – obliczono:	▪ mediana 88,11 (IQR: 80,29; 103,1)

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa)	Kogenate Bayer (octocog alfa)	Advate (octocog alfa)	NovoEight (turoctocog alfa)	Nuwiq (simoctocog alfa)	Elocta (efmoroctocog alfa)
	N=84	N=390	N=174	N=165	N=174	N=149
(profilaktyka pierwotna) [IU/kg]	N=81 (<i>Stasyshyn 2017</i>) [IU/kg/rok] <ul style="list-style-type: none"> mediana 4109 średnia 4312 (SD: 1491) 	(27,1×40/13,07)×52 (mediana dawki×EDs/ okres obserwacji przeli- czony z dni na tyg.)×52 tyg. (<i>PAC</i>) <ul style="list-style-type: none"> w <i>Giangrande 2002</i> i <i>JOS</i> podano łączną liczbę wlewów leku i średnią liczbę wlewów na pacjenta, median liczbę EDs, całkowite zużycie leku [IU] i średnie zużycie leku na pacjenta [IU] 	1403473 IU, N=55 – ob- liczono: (45,7×75/78,43)×52 (średnia daw- ka×EDs/okres obserwacji przeliczony z dni na tyg.)×52 tyg. (<i>Auerswald 2012</i>) <ul style="list-style-type: none"> mediana 108 (IQR: 82; 152) IU/kg/tydz. (<i>Blan- chette 2008</i>, ciężka HA z publ. <i>Fischer 2011</i>), przeliczono na rok: mediana 5616 IU/kg/rok (<i>Blanchette 2008</i>, ciężka HA) mediana 86 (IQR: 78; 92) IU/kg/tydz. (<i>Taranti- no 2004</i>, ciężka HA), przeliczono na rok: mediana 4472 IU/kg/rok (<i>Tarantino 2004</i>, ciężka HA z publ. <i>Fischer 2011</i>) 	<i>dianTM3</i>) przeliczono na rok średnia 5544 IU/kg/rok	(39,1×70,8/9,2)×12 (średnia daw- ka×EDs/okres obser- wacji)×12 mies. (<i>Nu- Protect</i>) <ul style="list-style-type: none"> <i>GENA-03</i>: 6345,6 IU/kg/rok (dane dla n = 49 chorych uczestniczących póź- niej w <i>GENA-13</i>) <i>GENA-13</i>: 6613,2 IU/kg/rok 	IU/kg/tydz. (<i>Kids A- LONG</i>) przeliczono na rok mediana 4581,72 IU/kg/rok (<i>Kids A- LONG</i>) <ul style="list-style-type: none"> <6 lat: mediana 5133,1 IU/kg/rok (<i>ASPIRE</i>) 6 do <12 lat: media- na 4819,8 IU/kg/rok (<i>ASPIRE</i>)
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	<ul style="list-style-type: none"> 3xtydz., N=25: media- na 32 (zakres: 19-50) 2xtydz., N=43: media- na 35,5 (zakres: 20-50) 	<ul style="list-style-type: none"> kohorta EU: średnia 51,4 IU/kg (<i>Kreuz 2005</i>) kohorta Am. Pn.: średnia 43,1 IU/kg (<i>Kreuz 2005</i>) mediana 27,1 (zakres: 	<ul style="list-style-type: none"> mediana 45,7 (zakres: 22,6-110,1) IU/kg/pacjenta, media- na EDs 75 (zakres: 1- 87), mediana czasu po- 	<ul style="list-style-type: none"> 75% chorych 3xtydz.: średnia 36,8 IU/kg (<i>guardianTM3</i>) ok. 40 IU/kg (<i>guar- dianTM2</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> średnia 38,9 (SD: 7,2) IU/kg/wlew, 5316 wlewów, średnia EDs 89,8 (SD: 22,3) (<i>GE- NA-03</i>) 	bd.

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
		22-45) IU/kg/wlew, mediana EDs 40,0 (zakres: 34,0-45,0), mediana czasu trwania badania 91,5 dni (zakres: 79,0-100,0) = 13,07 tyg., liczba podanych wlewów leku 1164 (PAC)	zostawania w badaniu 549 dni (zakres: 82-1360) = 78,43 tyg. (Auserswald 2012) <ul style="list-style-type: none"> profilaktyka standardowa, N=21: mediana 33,8 (IQR: 30,0; 37,9) IU/kg/wlew, średnia 34,2 (SD: 5,3) IU/kg/wlew (Blanchette 2008, pop. ogólna) profilaktyka zmodyfikowana, N=37: mediana 45,5 (IQR: 32,1; 57,3) IU/kg/wlew, średnia 48,8 (SD: 21,6) IU/kg/wlew (Blanchette 2008, pop. ogólna) 		<ul style="list-style-type: none"> średnia 38,6 (SD: 6,7) IU/kg/wlew, 19725 wlewów, średnia długość leczenia profilaktycznego 29,2 (SD: 6,8) miesięcy (GENA-13) średnia 39,1 (zakres: 20,4-104,2) IU/kg/EDs, średnia EDs 70,8 (zakres: 5-115) w czasie 9,2 mies. (zakres: 1,1-22,3) dla N=45 chorych (NuProtect) 	
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	<ul style="list-style-type: none"> 3xtydz., N=25: 39,5% 2xtydz., N=43: 41,7% 	bd.	bd.	20,6% (guardian ^{TM3})	bd.	<ul style="list-style-type: none"> 10,1% (Kids A-LONG) 21,3% (ASPIRE)
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	<ul style="list-style-type: none"> mediana 27,6 (zakres: 16-282) dla 347 epizodów krwawień (215, 61,96% u 80 chorych z ramienia profilaktyki i 132, 38,04% u chorych le- 	<ul style="list-style-type: none"> kohorta EU, średnia 56,7 IU/kg (Kreuz 2005) kohorta Am. Pn.: średnia 46,9 IU/kg (Kreuz 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> mediana 46,6 (IQR: 16-410) IU/kg dla 354 epizodów krwawienia (Blanchette 2008, pop. ogólna) 	<ul style="list-style-type: none"> średnia 54,2 IU/kg/krwawienie dla 126 epizodów krwawienia u 41 (65%) chorych (guardian^{TM3}) 	<ul style="list-style-type: none"> średnia 95,9 (SD: 169,3) IU/kg; mediana 43,9 (zakres: 25-1521) IU/kg dla 108 epizodów krwawień u 32 chorych (GENA-03) 	<ul style="list-style-type: none"> mediana 54,90 (zakres: 13,9-200,0) IU/kg (Kids A-LONG) dla 86 epizodów krwawienia u 37 chorych

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmoroctocog alfa) N=149
	czonych doraźnie)				<ul style="list-style-type: none"> mediana 47,4 (zakres: 24,6-351,3) IU/kg/krwawienia (<i>GENA-13</i>) średnia 47,3 (SD: 41,1) IU/kg dla 354 epizodów krwawień (do zatrzymania krwawienia średnio 1,3 wlewów, SD: 0,95) (<i>NuProtect</i>) 	
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	<ul style="list-style-type: none"> mediana 27,3 (zakres: 16-76) 	<ul style="list-style-type: none"> faza profilaktyki: mediana 25,0 (zakres: 11,5-35,7) IU/kg dla 22 epizodów krwawienia (<i>PAC</i>, w bad. chorzy otrzymywali najpierw wyłącznie leczenie doraźne, a nast. wszyscy mieli zmieniany schemat na profilaktykę, w czasie której w przyp. wyst. krwawień podawano lek doraźnie, przedstawione dane dotyczą więc wyłącznie dodatkowych podań leku w trakcie leczenia profilaktycznego) 	<ul style="list-style-type: none"> mediana 34,7 (IQR: 8-161) IU/kg/wlew (<i>Blanchette 2008</i>, pop. ogólna) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> średnia 45,1 (SD: 12,61) IU/kg/wlew dla 108 epizodów krwawień u 32 chorych (<i>GENA-03</i>) mediana 39,8 (zakres: 24,6; 111,1) (<i>GENA-13</i>) średnia 36,4 IU/kg/wlew dla 354 epizodów krwawień (obliczono dzieląc średnią dawkę dla zatrzymania krwawienia przez średnią liczbę wlewów do zatrzymania krwa- 	<ul style="list-style-type: none"> mediana 49,69 (zakres: 13,9-91,3) IU/kg/wlew (<i>Kids A-LONG</i>) <6 lat: mediana 43,86 (IQR: 28,57; 72,92) IU/kg/wlew dla 21 epizodów krwawienia u 8 chorych (<i>ASPIRE</i>) 6 do <12 lat: 49,27 (IQR: 37,49; 58,24) IU/kg/wlew dla 28 epizodów krwawienia u 16 chorych (<i>ASPIRE</i>)

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
wienia) (NuProtect)						
Farmakokinetyka						
Maksymalna aktywność leku osiągnięta we krwi po podaniu C_{max} [IU/dl]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 80,2 (CV: 20,6%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 83,5 (CV: 19,5%) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 95,0 (SD: 22,4) 	bd.	<p>podano wartość znormalizowaną na 1 IU/kg leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 0,02 (SD: 0,003) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 0,02 (SD: 0,004) <p>[[IU/ml]/(IU/kg)]</p> <p>wartość przeliczono na całą podaną dawkę (50 IU/kg), na jednostkę objętości dl (oryginalnie podano na ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>: średnia 100 ▪ <u>6-12 lat</u>: średnia 100 [IU/dl] 	bd.
Odzysk przyrostowy IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 1,60 (CV: 21,1%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 1,66 (CV: 19,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>≤4 lata</u>, N=61 (<i>Kreuz 2005</i>): średnia 2,04 (SD: 1,0) [%/kg/IU] ▪ <u><18 lat</u>, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 1,87 [(IU/ml)/(IU/kg)] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 1,88 (SD: 0,42) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0-5 lat</u>, N=14 (<i>guardianTM3</i>): średnia 0,0224 (SD: 0,0062) ▪ <u>6-11 lat</u>, N=19 (<i>guardianTM3</i>): średnia 0,0248 (SD: 0,0056) [(U/ml)/(U/kg)] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 1,87 (SD: 0,27); 1,88 (SD: 0,44) w <i>GENA-13</i> ▪ <u>1,1 rok</u>, N=33 (<i>NuProtect</i>): średnia 1,4 (SD: 0,6), mediana 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 1,92 ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 2,44

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmoroctocog alfa) N=149
				wartość przeliczono na dl: <ul style="list-style-type: none"> 0-5 lat, N=14 (<i>guardianTM3</i>): średnia 2,24 6-11 lat, N=19 (<i>guardianTM3</i>): średnia 2,48 [(U/dl)/(U/kg)]	1,6 <ul style="list-style-type: none"> 6-12 lat, N=13 (<i>GE-NA-03</i>): średnia 1,88 (SD: 0,44), średnia 1,88 (SD: 035) w <i>GE-NA-13</i> [%/IU/kg] 	
Pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku od czasu, od momentu podania do czasu ostatniej mierzalnej aktywności leku AUC_(0-last) [IU·h/dl]	<ul style="list-style-type: none"> ≤6 lat, N=20: średnia 1010 (CV: 28,4%) ≥6 do <12 lat, N=19: średnia 1090 (CV: 26,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤18 lat, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 13,2 [IU·h/ml] wartość przeliczono na dl ≤18 lat: średnia 1320 [IU·h/dl] 	<ul style="list-style-type: none"> 2-5 lat, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 1260 (SD: 430) 	bd.	podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku: <ul style="list-style-type: none"> 2-5 lat, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 0,22 (SD: 0,10) 6-12 lat, N=13 (<i>GE-NA-03</i>): średnia 0,25 (SD: 0,06) wartość przeliczono na całą podaną dawkę (50 IU/kg), na jednostkę objętości dl (oryginalnie podano na ml): 2-5 lat: średnia 1100 6-12 lat: średnia 	podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku: <ul style="list-style-type: none"> 0 do <6 lat, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 30,04 ≥6 do <12 lat, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 41,87 [[IU·h/dl]/(IU/kg)] wartość przeliczono na całą podaną dawkę (50 IU/kg) 0 do <6 lat: średnia 1502 ≥6 do <12 lat: średnia 2093,5 [IU·h/dl]

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
					1250 [IU·h/dl]	
Pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku od czasu, od momentu podania z ekstrapolacją czasu do nieskończoności AUC_(0-inf) [IU·h/dl]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 1080 (CV: 31,0%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 1170 (CV: 26,3%) 	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0-5 lat</u>, N=14 (<i>guardianTM3</i>): średnia 12,21 (SD: 4,38) ▪ <u>6-11 lat</u>, N=19 (<i>guardianTM3</i>): średnia 14,36 (SD: 3,48) [IU·h/ml] wartość przeliczono na dl	bd.	bd.
Okres półtrwania t_{1/2} [h]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 10,4 (CV: 28,7%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 10,2 (CV: 19,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><18 lat</u>, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 10,7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 9,71 (SD: 1,89) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0-5 lat</u>, N=14 (<i>guardianTM3</i>): średnia 9,99 (SD: 1,71) ▪ <u>6-11 lat</u>, N=19 (<i>guardianTM3</i>): średnia 9,42 (SD: 1,52) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 9,49 (SD: 3,32) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 9,99 (SD: 1,88) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 12,67 ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 14,88

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84		Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
Klirens CL [ml/h·kg]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 5,07 (CV: 29,6%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 4,63 (CV: 29,5%) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><18 lat</u>, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 4,1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 4,43 (SD: 1,40) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0-5 lat</u>, N=14 (<i>guardianTM3</i>): średnia 4,60 (SD: 1,75) ▪ <u>6-11 lat</u>, N=19 (<i>guardianTM3</i>): średnia 3,70 (SD: 1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 5,40 (SD: 2,37) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 4,33 (SD: 1,21) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 3,60 ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 2,78
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym Vss [ml/kg]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 71,0 (CV: 11,8%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 67,1 (CV: 22,3%) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><18 lat</u>, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 59,2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 51,4 (SD: 12,3) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 55,32 (SD: 7,09) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 54,45 (SD: 14,80) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 58,58 ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 52,13
Średni czas obecności leku MRT [h]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><6 lat</u>, N=20: średnia 12,4 (CV: 25,0%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 12,3 (CV: 16,8%) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u><18 lat</u>, N=20 (<i>Barnes 2006</i>): średnia 15,1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 12,2 (SD: 3,1) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 11,92 (SD: 4,93) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 12,74 (SD: 2,34) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 17,24 ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (<i>Kids A-LONG</i>): średnia 20,90
Skuteczność – profilaktyka pierwotna							
Roczna częstość krwawień (ABR)	<u>1 do <12 lat</u> , N=80 <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 3,69 (IQR: 0,00; 7,20), 	<u><12 lat</u> , N=14 (<i>PAC</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) 	bd.	<u>0-11 lat</u> , N=63 (<i>guardianTM3</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 3,02, 	<u>2-12 lat</u> , N=59 (<i>GENA-03</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 1,90 	<u><12 lat</u> , N=69 (<i>Kids A-LONG</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 1,96 (IQR: 	

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa)	Kogenate Bayer (octocog alfa)	Advate (octocog alfa)	NovoEight (turoctocog alfa)	Nuwiq (simoctocog alfa)	Elocta (efmoroctocog alfa)
	N=84	N=390	N=174	N=165	N=174	N=149
[liczba krwawień/pacjenta/rok]	<ul style="list-style-type: none"> częstość 5,5 (95% CI: 4,8; 6,3), model Poisson'a 	<ul style="list-style-type: none"> <u><15 lat</u>, N=30 (PAC) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) średnia 3,0 <u>2 do <18 lat</u>, N=181 (Re-CARE) <ul style="list-style-type: none"> średnia 8,44 		<ul style="list-style-type: none"> częstość 5,33 	<ul style="list-style-type: none"> częstość 4,00 (95% CI: 3,03; 5,28) 	0,00; 3,96
	<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=35 <ul style="list-style-type: none"> mediana 2,12 (IQR: 0,00; 4,54), częstość 3,0 (95% CI: 2,3; 4,0), model Poisson'a 	<ul style="list-style-type: none"> <u><2,5 lat</u>, N=32 (JOS) <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,15 średnia 3,27 	<ul style="list-style-type: none"> <u>1-6 lat</u>, N=46 (Blanchette 2008, podgr. z ciężką HA, z publ. Fischer 2011) <ul style="list-style-type: none"> mediana 3,1 (IQR: 0,4; 6,6) <u>do 1,3 roku</u>, (Auerswald 2012) <ul style="list-style-type: none"> mediana 4,83 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0-5 lat</u>, N=31 i N=59 (guardianTM3, guardianTM2) <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,4 i 2,95, częstość 2,3 i 4,73 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=29 (GENA-03) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 częstość 2,61 (95% CI: 1,46; 4,66) GENA-13 (n = 49): <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,72 częstość 2,88 (95% CI: 1,86; 4,46) GENA-13 (n = 26): <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,82 częstość 1,41 (95% CI: 0,98; 2,04) <u>1,1 roku</u>, (NuProtect) <ul style="list-style-type: none"> mediana 2,40 częstość 3,71 (95% CI: 3,07; 4,43) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 2,00 lub 3,96),
	<ul style="list-style-type: none"> <u>≥6 do <12 lat</u>, N=45 <ul style="list-style-type: none"> mediana 5,11 (IQR: 2,52; 10,50), częstość 7,4 (95% CI: 5,5; 9,3) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>12-15 lat</u>, N=16 (PAC) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>10-16 lat</u>, N=47 (Tarantino 2004, podgr. z ciężką HA, z publ. Fischer 2011) <ul style="list-style-type: none"> mediana 3,3 (IQR: 1,1; 5,5) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>6-11 lat</u>, N=32 i N=80 (guardianTM3, guardianTM2) <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,4 i 3,57, 	<ul style="list-style-type: none"> <u>6-12 lat</u>, N=30 (GENA-03) <ul style="list-style-type: none"> mediana 3,63 częstość 5,42 (95% CI: 4,46; 6,38) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>6 do <12 lat</u>, N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE) <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,54 do 2,01

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmoroctocog alfa) N=149
		6,3; 8,6), model Poisson'a		6,6)	<ul style="list-style-type: none"> częstość 3,14 i 5,86 12-17 lat, N=67 i N=81 (<i>guardian</i>TM3, <i>guardian</i>TM2) mediana 1,57 i 3,98, częstość 2,50 i 5,55 	<ul style="list-style-type: none"> CI: 3,59; 8,17) GENA-13 (n = 23): mediana 2,6 częstość 4,50 (95% CI: 2,61; 7,75)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR) [liczba krwawień/pacjenta/rok]	<u>1 do <12 lat</u> , N=80 <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,20), częstość 1,9 (95% CI: 1,5; 2,4), model Poisson'a 	<u><15 lat</u> , N=30 (PAC) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 0,0) średnia 1,8 	bd.	<u>0-11 lat</u> , N=63 (<i>guardian</i> TM 3) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, częstość 1,69 	<u>2-12 lat</u> , N=59 (GENA-03) <ul style="list-style-type: none"> częstość 1,40 (95% CI: 0,87; 2,25) GENA-13 (n = 49): mediana 0,34 częstość 0,67 (95% CI: 0,44; 1,02) 	<u><12 lat</u> , N=69 (<i>Kids A-LONG</i>) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)
	<u><6 lat</u> , N=35 <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,46), częstość 0,9 (95% CI: 0,5; 1,5), model Poisson'a 	bd.	bd.	<u>0-5 lat</u> , N=31 (<i>guardian</i> TM 3) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, częstość 0,80 	<u>2-5 lat</u> , N=26 (GENA-13) <ul style="list-style-type: none"> częstość 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65) <u>1,1 roku</u> (<i>NuProtect</i>) częstość 0,96 (95% CI: 0,65; 1,36) 	<u><6 lat</u> , N=35 i N=29 (<i>Kids A-LONG</i> , <i>ASPIRE</i>) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 0,00)
	<u>≥6 do <12 lat</u> , N=45 <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 3,20), 	bd.	<u>10-16 lat</u> , (<i>Tarantino 2004</i> , FVII:C ≤2%) <ul style="list-style-type: none"> średnia 4,1 (zakres: 0,0; 	<u>6-11 lat</u> , N=32 (<i>guardian</i> TM 3) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, 	<u>6-12 lat</u> : GENA-13 (n = 23): <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,85 	<u>6 do <12 lat</u> , N=34 i N=30 (<i>Kids A-LONG</i> , <i>ASPIRE</i>) <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 w obu

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
	<ul style="list-style-type: none"> częstość 2,6 (95% CI: 2,0; 3,3), model Poisson'a 		26,1		<ul style="list-style-type: none"> częstość 2,49 <u>12-17 lat</u>, N=67 (<i>guardianTM1</i>) mediana 1,95, częstość 3,15 	<ul style="list-style-type: none"> częstość 1,03 (95% CI: 0,63; 1,69)
<p>Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów) [liczba krwawień/pacjenta/rok]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>1 do <12 lat</u>, N=80 mediana 1,62 (IQR: 0,00; 4,87), częstość 3,3 (95% CI: 2,7; 3,9), model Poisson'a 	<ul style="list-style-type: none"> <u><12 lat</u>, N=14 (<i>PAC</i>) mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) <u><15 lat</u>, N=30 (<i>PAC</i>) mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) średnia 2,2 <u>2 do <18 lat</u>, N=181 (<i>Re-CARE</i>) średnia 4,91 	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-12 lat</u>, N=59 (<i>GENA-03</i>) częstość 1,45 (95% CI: 0,87; 2,42) <i>GENA-13</i> (n = 49): mediana 0,36 częstość 0,84 (95% CI: 0,53; 1,32) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><12 lat</u>, N=69 (<i>Kids A-LONG</i>) mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)
	<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=35 mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,89), częstość 1,1 (95% CI: 0,7; 1,8), model Poisson'a 	<ul style="list-style-type: none"> <u><2,5 lat</u>, N=32 (<i>JOS</i>) mediana 0,20 średnia 0,63 	<ul style="list-style-type: none"> <u>1-6 lat</u>, N=46 (<i>Blanchette 2008</i>, podgr. z FVII:C <1%) mediana 0,0 (IQR: 0,0; 2,2) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> 2-5 lat: <i>GENA-13</i> (n = 26): częstość 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=35 i N=29 (<i>Kids A-LONG, ASPIRE</i>) mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; 0,00)
	<ul style="list-style-type: none"> <u>≥6 do <12 lat</u>, N=45 mediana 2,31 (IQR: 0,00; 6,87), 	<ul style="list-style-type: none"> <u>12-15 lat</u>, N=16 (<i>PAC</i>) mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>10-16 lat</u>, N=47 (<i>Tarantino 2004</i>, podgr. z FVII:C <1%) mediana 1,4 (IQR: 0,0; 2,2) 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> 6-12 lat: <i>GENA-13</i> (n = 23): mediana 0,80 	<ul style="list-style-type: none"> <u>6 do <12 lat</u>, N=34 i N=30 (<i>Kids A-LONG, ASPIRE</i>)

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
		<ul style="list-style-type: none"> częstość 4,8 (95% CI: 4,0; 5,8), model Poisson'a 		3,6)		<ul style="list-style-type: none"> częstość 1,35 (95% CI: 0,80; 2,27)
Odpowiedź hemostaticzna	<ul style="list-style-type: none"> <i>Stasyshyn 2017</i>, 0-11 lat, łącznie 347 epizodów krwawienia (215, 61,96% u 80 chorych z ramienia profilaktyki i 132, 38,04% u chorych leczonych doraźnie) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Giangrande 2002</i>, ≤4 lata: 395 krwawień <i>Kreuz 2005</i>, ≤4 lata: 1178 krwawień PAC, <15 lat: 444 krwawienia 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Auerswald 2012</i>, <6 lat: ocena dostępna dla 466 krwawień (90,1% wszystkich krwawień) <ul style="list-style-type: none"> <i>Blanchette 2008</i>, <6 lat: ocena dostępna dla 354 krwawień (96,6% wszystkich krwawień) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>guardianTM3</i> 0-11 lat: 126 krwawień <i>guardianTM1</i> 12-17 lat: 67 krwawień <i>guardianTM2</i> 0-17 lat: 220 krwawień 	<ul style="list-style-type: none"> <i>NuProtect</i> 1,1 roku: 354 krwawienia <i>GENA-03</i> 2-12 lat: 108 krwawień <i>GENA-13</i> 2-12 lat: 305 krwawień 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Kids A-LONG</i>: 0-12 lat: 86 krwawień, <i>ASPIRE</i>: <12 lat: 51 krwawień
❖ bardzo dobra	<ul style="list-style-type: none"> 0-11 lat: 296 (85,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata: 58% (<i>Kreuz 2005</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat: 55,4% (<i>Auerswald 2012</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie dane (0-17 lat): 51,3% 0-17 lat: 56,4% (<i>guardianTM2</i>) 0-11 lat: 54,0% do 69,1% (<i>guardianTM3</i>, <i>guardianTM2</i>) 12-17 lat: 29,9% do 34,6% (<i>guardianTM1</i>, <i>guardianTM2</i>) 	bd.	bd.
❖ dobra	<ul style="list-style-type: none"> 0-11 lat: 38 (11,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata: 33% (<i>Kreuz 2005</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat: 38,0% (<i>Auerswald 2012</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie dane (0-17 lat): 52,1% 	bd.	bd.

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-17 lat: 31,8% (<i>guardian</i>^{TM2}) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-11 lat: 20,1% do 28,1% (<i>guardian</i>^{TM3}, <i>guardian</i>^{TM2}) ▪ 12-17 lat: 41,8% do 51,9% (<i>guardian</i>^{TM1}, <i>guardian</i>^{TM2}) 		
Powodzenie leczenia (odpowiedź bardzo dobra lub dobra)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-11 lat: 334 (96,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤4 lata: 88% do 90,9% (<i>Giangrande 2002</i>, <i>Kreuz 2005</i>) ▪ <15 lat: 94% (<i>PAC</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <6 lat: 93,3% do 93,8% (<i>Auerswald 2012</i>, <i>Blanchette 2008</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie dane (0-17 lat): 86,7% ▪ 0-17 lat: 88,2% (<i>guardian</i>^{TM2}) ▪ 0-11 lat: 89,2% do 92,1% (<i>guardian</i>^{TM3}, <i>guardian</i>^{TM2}) ▪ 12-17 lat: 71,6% do 86,4% (<i>guardian</i>^{TM1}, <i>guardian</i>^{TM2}) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-12 lat: 82,4% (<i>GENA-03</i>) ▪ 2-12 lat: 83,0% (<i>GENA-13</i>) ▪ 1,1 roku: 88,9% (<i>NuProtect</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <12 lat: 89,4% (<i>Kids A-LONG</i>) ▪ <6 lat: 91,3% (<i>ASPIRE</i>) ▪ 6 do <12 lat: 92,6% (<i>ASPIRE</i>)
Liczba wlewów koniecznych do zatrzymania krwawienia	0-11 lat	≤4 lata (<i>Giangrande 2002</i> , <i>Kreuz 2005</i>)	<6 lat (<i>Auerswald 2012</i> , <i>Blanchette 2008</i>)	0-11 lat (<i>guardian</i> ^{TM3}): 126 krwawień 12-17 lat (<i>guardian</i> ^{TM2})	2-12 lat (<i>GENA-03</i> , <i>GENA-13</i>), 1,1 roku (<i>NuProtect</i>)	<12 lat (<i>Kids A-LONG</i> , <i>ASPIRE</i>)

Afstyla® (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmoroctocog alfa) N=149
		<15 lat (PAC)		dian TM 1): 67 krwawień 0-17 lat (guardian TM 2): 220 krwawień		
❖ 1	298 (85,9%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤4 lata: 74% (Kreuz 2005), 1 lub 2 wlewy: 88% (Giangrande 2002) ▪ <15 lat: 68,9% 	68,9% do 78,2%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie dane (0-17 lat): 72,9% ▪ 0-17 lat: 70,9% (guardianTM2) ▪ 0-11 lat: 76,3% do 81,0% (guardianTM3, guardianTM2) ▪ 12-17 lat: 61,7% do 64,2% (guardianTM1, guardianTM2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-12 lat: 68,6% (GE-NA-03), 71,4% (GE-NA-13) ▪ 1,1 roku: 82,1% 	81,4% do 82,3%
❖ 2	34 (9,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤4 lata: 15,2% (Kreuz 2005) ▪ <15 lat: 20,0% 	11,9% do 20,7%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie dane (0-17 lat): 18,4% ▪ 0-17 lat: 18,6% (guardianTM2) ▪ 0-11 lat: 14,3% do 16,5% (guardianTM3, guardianTM2) ▪ 12-17 lat: 22,2% do 25,4% (guardianTM1, guardianTM2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-12 lat: 12,7% (GE-NA-03), 13,5% (GE-NA-13) ▪ 1,1 roku: 10,3% 	7,1% do 11,6%
❖ 3	8 (2,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <15 lat: 4,1% 	5,4% do 6,8%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie dane (0-17 lat): 4,1% 	bd.	bd.

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorotocog alfa) N=149
				<ul style="list-style-type: none"> 0-17 lat: 5,0% (<i>guardianTM2</i>) 0-11 lat: 0,8% do 4,3% (<i>guardianTM3</i>, <i>guardianTM2</i>) 12-17 lat: 6,2% do 7,5% (<i>guardianTM1</i>, <i>guardianTM2</i>) 		
❖ >3	7 (2,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <15 lat: 7,0% 	3,7% do 4,5%	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie dane (0-17 lat): 4,6% 0-17 lat: 5,5% (<i>guardianTM2</i>) 0-11 lat: 2,9% do 4,0% (<i>guardianTM3</i>, <i>guardianTM2</i>) 12-17 lat: 3,0% do 9,9% (<i>guardianTM1</i>, <i>guardianTM2</i>) 	bd.	bd.
Bezpieczeństwo [n chorych (%), n zdarzeń]						
Badania	<ul style="list-style-type: none"> <i>Stasyshyn 2017</i> (N=84) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Giangrande 2002</i> (N=31), <i>Kreuz 2005</i> (N=61), <i>JOS</i> (N=32), <i>PAC</i> (N=30), <i>ReCARE</i> (N=183) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>EPIC</i> (N=19), <i>Auerswald 2012</i> (N=55), <i>Blanchette 2008</i> (N=53) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>guardianTM3</i> (N=63), <i>guardianTM2</i> (N=78) <i>guardianTM1</i> – brak danych w podgrupie dzieci 	<ul style="list-style-type: none"> <i>GENA-03</i> (N=59), <i>GENA-13</i> (N = 49), <i>NuProtect</i> (N=66) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Kids A-LONG</i> (N=69), <i>ASPIRE</i> (N=61) <i>Wang 2018</i> – brak danych w podgrupie dzieci

Oceniany parametr	Interwencja		Komparatory			
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
AEs	<ul style="list-style-type: none"> 64 (76,2%), łącznie 183 TEAEs większość łagodne (75%) 	<ul style="list-style-type: none"> 93,4% (750 AEs) (<i>Kreuz 2005</i>), 26,7% w <i>PAC</i>, reszta: bd. większość łagodne 	<ul style="list-style-type: none"> 96,4% (931 AEs) do 98,1% (552 AEs) 	<ul style="list-style-type: none"> 32 (50,8%, 86 AEs) do 14 (58,3%) wszystkie łagodne lub umiarkowane 	<ul style="list-style-type: none"> 38 (64,4%), 124 AEs (<i>GENA-03</i>); 317 AEs (<i>GENA-130</i>), bd (<i>NuProtect</i>). większość łagodne 	<ul style="list-style-type: none"> 27 (44,3%) do 59 (85,5%, 213 AEs)
Poważne (severe) AEs	<ul style="list-style-type: none"> 4 (2,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 11 (57,9%), 15 AEs 	<ul style="list-style-type: none"> 0% 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> bd.
Ciężkie (serious) AEs	<ul style="list-style-type: none"> 9 (10,7%), 11 AEs nie związane z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> 7 AEs (<i>Kreuz 2005</i>) 0,5% (<i>ReCARE</i>) 0% (<i>PAC</i>) reszta: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 50,9% (46 AEs), 15 i bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0% do 4,8%, 3 AEs nie związane z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> 1,5% (1 AE) (<i>NuProtect</i>) łagodna wysypka z hospitalizacją związaną z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> 7,2% do 9,8%, po 7 AEs nie związane z leczeniem
TRAEs	<ul style="list-style-type: none"> 1 (1,2%) łagodna nadwrażliwość 	<ul style="list-style-type: none"> 16,4% (13 AEs) (<i>Kreuz 2005</i>) ADRs: 3,3% (7 AEs) (<i>ReCARE</i>) 0% (<i>PAC</i>) Reszta: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 3,8% (6 AEs), nie-ciężkie (<i>Blanchette 2008</i>) 14,5% (14 AEs), nie uznane za poważne (<i>Auerswald 2012</i>) 9 z 15 poważnych (severe) AEs (<i>EPIC</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (1,6%), 2 AEs podanie nieodpowiedniej dawki leku i stłuczenie 	<ul style="list-style-type: none"> 1,6% (2 AEs) do 4,5% (3 AEs), 2 AEs w <i>GENA-03</i> oraz <i>GENA-13</i> łagodna gorączka po podaniu leku, łagodna reakcja alergiczna, łagodna wysypka; ból głowy i ból pleców 	<ul style="list-style-type: none"> 0% do 2,9%, 2 AEs ból mięśni i wysypka rumieniowa
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 1 (1,2%) – łagodny ból w stawach biodrowych 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) i bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) i bd. 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) i bd.
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) i bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%)
Zgony	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> bd. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (28%) w <i>GENA-13</i> (wypadek samochodowy, nie uznane za 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%)

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149
					związane z leczeniem)	
Najczęstsze AEs	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, ból głowy, ból stawów (nie podano częstości) 	<ul style="list-style-type: none"> AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią 	<ul style="list-style-type: none"> AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią 	<ul style="list-style-type: none"> AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią 	<ul style="list-style-type: none"> AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią 	<ul style="list-style-type: none"> AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią
Ryzyko powstawania inhibitorów	<ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano rozwoju inhibitorów 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) (PAC) 5 (2,7%) (ReCARE) 4 (13%), 2 PUPs i 2 MTPs (Giangrande 2002) 9 (14,8%) (Kreuz 2005) bd. (JOS) 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) (Blanchette 2008) 16 (29,1%) (Auerswald 2012) 8 (42,1%) (EPIC) 	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano rozwoju inhibitorów 	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano rozwoju inhibitorów (GENA-03) 13 (19,7%) (NuProtect) 	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano rozwoju inhibitorów
Tolerancja wlewu	<ul style="list-style-type: none"> dobra tolerancja u dzieci <12 lat (Stasyshyn 2017) i dzieci ≥12 lat (Mahlangu 2016) w ocenie lekarzy prawie 100% wlewów bez reakcji niepożądanych, w ocenie pacjentów – dla >99% wlewów obserwowane pojedyncze przypadki: rumień, swędzenie, ból, 	<ul style="list-style-type: none"> obserwowano AEs związ. z centralnym dostępnym żylnym nie stwierdzono przypadków przeniesienia wirusa 	<ul style="list-style-type: none"> brak reakcji nadwrażliwości (Blanchette 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> dobra tolerancja leku brak reakcji nadwrażliwości 	<ul style="list-style-type: none"> dobra tolerancja leku brak ciężkich reakcji nadwrażliwości 	<ul style="list-style-type: none"> dobra tolerancja leku brak reakcji nadwrażliwości

Oceniany parametr	Interwencja	Komparatory				
	Afstyla (lonoctocog alfa) N=84	Kogenate Bayer (octocog alfa) N=390	Advate (octocog alfa) N=174	NovoEight (turoctocog alfa) N=165	Nuwiq (simoctocog alfa) N=174	Elocta (efmorococog alfa) N=149

uczucie gorąca

- żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (*severe*)

EOD – co drugi dzień; 2xtydz. – 2 razy w tygodniu, 3xtydz. – 3 razy w tygodniu; EDs – dni ekspozycji na lek; PTPs – pacjenci wcześniej leczeni (z ang. *Previously Treated Patients*); PUPs – pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. *Previously Untreated Patients*); MTPs – pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. *Minimally Treated Patients*); WFH – *World Federation of Hemophilia*.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym AFSTYLA. Jeśli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstości ujęte w poniższej tabeli były obserwowane w zakończonych badaniach klinicznych u pacjentów uprzednio leczonych z ciężką postacią hemofilii A.

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 51. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Afstyla 2018.

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja FVIII	niezbyt często (pacjenci uprzednio leczeni)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Parestezje	często
	Wysypka	często
	Rumień	niezbyt często
	Świąd	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	często
	Ból w miejscu podania	często
	Dreszcze	często
	Uczucie gorąca	często

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa w terapii pacjentów chorych na ciężką hemofilię A, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Afstyła.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (występujących z częstością do 1/10 pacjentów) związanym ze stosowaniem preparatu Afstyła są reakcje alergiczne (nadwrażliwość na lek), które obejmują następujące zdarzenia: obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wlewu, dreszcze (ang. *chills*), zaczerwienienie, swędząca wysypka na całym ciele, ból głowy, pokrzywka, hipotensja, letarg, nudności, zmęczenie, tachykardia, uczucie ciężaru w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty i świsty (ang. *wheezing*). W niektórych przypadkach, obserwowane zdarzenia niepożądane mogą mieć duże nasilenie. Istnieje również ryzyko (związane ogólnie ze stosowaniem preparatów czynnik VIII krzepnięcia krwi) wytworzenia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, hamujących jego aktywność, co skutkuje utratą kontroli krwawienia (EMA 2018).

W *European database of suspected adverse drug reaction reports*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 7 zdarzeń niepożądanych raportowanych u 4 pacjentów podczas terapii preparatem Afstyła (dane do lipca 2018 r.). Odnotowano 2 zdarzenia w kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, oraz po 1 przypadku zdarzeń w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;

zdarzenia wymagające dodatkowych badań, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; oraz zaburzenia naczyniowe (*EudraVigilance 2018*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o 14 działaniach niepożądanych u 7 chorych leczonych lonoctocogiem alfa, które dotyczyły następujących kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (n = 1), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (n = 3), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2), konieczność prowadzenia dodatkowych badań (n = 1), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 3), zaburzenia układu nerwowego (n = 1), zaburzenia psychiatryczne (n = 1) oraz zaburzenia naczyniowe (n = 2) (*WHO-UMC 2018*).

Na stronach FDA nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa.

Data ostatniego wyszukiwania: do 20 lipca 2018 roku.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających lonoctocog alfa podawany w postaci wlewu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, 20 lipca 2018 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pierwszej z tych baz, w pole wyszukiwania dotyczące jednostki chorobowej wpisano kwerendę „severe Hemophilia A”, natomiast w pole „Other terms” wprowadzono kwerendę „lonoctocog alfa OR Afstyla OR rFVIII-SingleChain”, uzyskując w wyniku 122 trafienia. W bazie *clinicaltrialsregister.eu* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (lonoctocog alfa OR Afstyla OR rFVIII-SingleChain), uzyskując 3 trafienia.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych, ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informacje o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria (badanie przedstawia wydłużoną fazę badania *AFFINITY*, uwzględnionego w niniejszej analizie). Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Badania w toku oceniające produkt Afstyla.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02172950 (EUDRACT: 2013-003262-13)	A Phase III Open Label, Multi-center, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects With Severe Hemophilia A	Metodyka: eksperymentalne badanie III fazy, jedno-ramienne bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Afstyla u chorych na ciężką postać HA (aktywność FVIII <1% normy), bez względu na wiek (dzieci, dorośli, seniorzy), PTPs (w tym produktem Afstyla w ramach badań finansowanych przez CSL) i PUPs w schemacie profilaktycznym, doraźnym i okołozabiegowym oraz analiza ITI (z ang. <i>immune tolerance induction</i>) w grupie PUP. Analizy w podgrupach wiekowych dorosłych i dzieci .	Rozpoczęcie: 13 październik 2014 Zakończenie: 30 sierpień 2023 Liczba uczestników: 250 (≥200 PTPs i ≥50 PUPs) Sponsor: CSL Behring Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

12 Wyniki

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający produkt Afstyla (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al Salama 2017*. W przeglądzie potwierdzono dużą skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu wnioskują, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku.

Odnalezione opracowanie potwierdza poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w przeglądzie systematycznym oraz w raporcie włączono te same badania kliniczne oceniające lonoctocog alfa w HA: *Stasyshyn 2017*, *Mahlangu 2016* i *Klamroth 2016*.

Lonoctocog alfa (Afstyla)

Odnaleziono dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa – badanie *Stasyshyn 2017* prowadzone w populacji dzieci < 12 roku życia i *Mahlangu 2016* prowadzone w populacji młodzieży ≥ 12 roku życia i osób dorosłych (do 65 roku życia). W badaniach ocenie poddano odpowiednio 84 i 175 chorych na ciężką hemofilię A (aktywność FVIII < 1% normy) uprzednio leczonych produktami czynnikami krzepnięcia, w tym 35 pacjentów poniżej 6 r.ż., 49 w wieku 6 do < 12 lat oraz 175 ≥ 12 lat. W badaniu *Stasyshyn 2017* przeważająca większość chorych otrzymywała profilaktykę pierwotną (jedynie 3 [3,4%] było leczonych w ramach postępowania doraźnego, wszyscy z grupy dzieci starszych), natomiast w *Mahlangu 2016* postępowanie doraźne stosowano u 27 pacjentów [15,6%], wszyscy z grupy dorosłych. Ponadto w badaniu *Mahlangu 2016* ocenie poddano efektywność okołozabiegowego podania lonoctocog alfa w przypadku chorych wymagających zabiegów chirurgicznych.

Ocena farmakokinetyki

W próbie *Stasyshyn 2017* średnie wartości parametrów farmakokinetycznych były zbliżone w obu podgrupach wiekowych włączonych dzieci (<6 lat i ≥6 do <12 lat). Wynosiły one odpowiednio:

- maksymalna aktywność leku (C_{max}): 80,2 i 83,5 IU/dl;
- odzysk przyrostowy (IR): 1,60 i 1,66 (IU/dl)/(IU/kg);

- powierzchnia pod krzywą zależności aktywności od czasu – od podania leku do ostatniej mierzalnej jego wartości ($AUC_{(0-last)}$): 1010 i 1090 IU/h·dl;
- powierzchni pod krzywą zależności aktywności od czasu – od podania leku z ekstrapolacją do nieskończoności ($AUC_{(0-\infty)}$): 1080 i 1170 IU/h·dl;
- okresu półtrwania ($t_{1/2}$): 10,4 i 10,2 h;
- klirens (CL): 5,07 i 4,63 ml/h·kg;
- objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}): 71,0 i 67,1 ml/kg;
- czasu obecności w organizmie (MRT): 12,4 i 12,3 h.

Ocena farmakokinetyki przeprowadzona w badaniu *Mahlangu 2016* (populacja mieszana, w którym odsetek dzieci wynosił 8%) wskazuje, że wartości parametrów uzyskane po 3-6 miesiącach leczenia są podobne do wyjściowych, co oznacza, że profil farmakokinetyczny leku był stabilny. Autorzy badania podali, że wartości parametrów PK nie różniły się w podgrupie dzieci (≥ 12 do 18 lat) i dorosłych (≥ 18 lat), jednak szczegółowe dane liczbowe dla tak wyróżnionych podgrup nie zostały przedstawione w publikacji.

Skuteczność kliniczna

W ocenie produktu Afstyła w **profilaktyce** w populacji dzieci w badaniu *Stasyshyn 2017* w populacji mieszanej, składającej się w większości z pacjentów dorosłych w próbie *Mahlangu 2016*) stwierdzono, że:

- mediana rocznej częstości epizodów krwawień **spontanicznych ABR** (*annualised bleeding rate*) (nie związanych z przyczyną zewnętrzną, najbardziej informatywny wskaźnik, niezależny od aktywności ruchowej) wyniosła u dzieci 0,0 (IQR: 0,00; 2,20), podobnie u dorosłych 0,0 (IQR: 0,0; 2,4);
- mediana **ABR** (obejmująca wszystkie rodzaje krwawień) w populacji dzieci wyniosła 3,69 (IQR: 2,65; 5,13), a w populacji mieszanej – 1,14 (IQR: 0,0; 4,2);
- w badaniu *Stasyshyn 2017* mediana **ABR do stawów** wyniosła 1,62 (IQR: 0,00; 4,87); natomiast w badaniu *Mahlangu 2016* podano, że najczęstszym miejscem występowania spontanicznych krwawień były stawy (94,2% krwawień);
- w badaniu *Stasyshyn 2017* podano wyniki w grupach wiekowych < 6 lat oraz ≥ 6 do < 12 lat, mediana ABR spontanicznych krwawień była zbliżona, odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 1,46) oraz 0,00 (IQR: 0,00; 3,20), natomiast mediana ABR była większa u dzieci starszych, odpowiednio 2,12 (IQR: 0,00; 4,54) oraz 5,11 (IQR: 2,52; 10,50), podobnie jak mediana ABR w obrębie stawów, odpo-

wiednio: 0,00 (0,00; 1,89) oraz 2,31 (IQR: 0,00; 6,87), co może być związane z różną aktywnością ruchową i skłonnością do urazów w zależności od wieku;

- w badaniu *Stasyshyn 2017* w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę podań leku w tygodniu (3×tydz. i 2×tydz.), mediana spontanicznych ABR wyniosła odpowiednio 0,0 (IQR: 0,00; 3,03) i 0,0 (IQR: 0,00; 2,08); mediana ABR: 2,30 (IQR: 0,0; 11,58) i 4,37 (2,31; 7,24); a mediana ABR do stawów: 0,82 (IQR: 0,00; 5,32) i 1,93 (IQR: 0,00; 4,61). W badaniu *Mahlangu 2016* w przypadku oceny takich grup mediany spontanicznych ABR wyniosły odpowiednio: 0,0 (IQR: 0,0; 3,6) i 0,0 (IQR: 0,0; 1,1), natomiast mediany ABR: 1,93 (IQR: 0,0; 4,9) i 0,0 (IQR: 0,0; 3,3);
- w obu próbach zaobserwowano tendencję do zmniejszenia częstości liczby podań leku na tydzień w porównaniu do okresu przed włączeniem do badania;
- mediana rocznego zużycia leku na pacjenta w przypadku profilaktyki była podobna u dzieci i w populacji mieszanej, odpowiednio 4109 IU/kg i 4283 IU/kg;
- mediana pojedynczej dawki nie różniła się między schematami podań (2×tydz. vs 3×tydz.) oraz między dziećmi oraz populacją mieszaną i mieściła się w zakresie około 30-36 IU/kg;
- u 35,4% stwierdzono zmniejszenie częstości podawania leku (wśród chorych z dostępnymi danymi na temat schematu leczenia profilaktycznego sprzed rozpoczęcia badania *Stasyshyn 2017* i na jego końcu).

W przypadku postępowania wyłącznie doraźnego w badaniu *Mahlangu 2016* w populacji osób dorosłych mediana ABR wyniosła 19,64 (IQR: 6,2; 46,5), w tym mediana spontanicznych ABR – 11,73 (IQR: 2,8; 36,5) – najczęstszym miejscem występowania krwawień były stawy (91,1%).

Odpowiedź hemostatyczną w przypadku konieczności podań doraźnych (w module profilaktyki oraz przy jedynie postępowaniu doraźnym) jako zakończoną powodzeniem (odpowiedź bardzo dobra lub dobra) stwierdzono w przypadku 96,3% krwawień u dzieci w *Stasyshyn 2017* i 93,8% krwawień w populacji mieszanej w *Mahlangu 2016* – w przeważającej większości epizodów krwawień odpowiedź oceniono jako bardzo dobrą, odpowiednio 85,3% i 72,2%.

W przypadku konieczności podań okołozabiegowych w populacji mieszanej w *Mahlangu 2016* odpowiedź hemostatyczna jako zakończona powodzeniem została stwierdzona w 100% zabiegów (16/16), a jako bardzo dobra w 94% zdarzeń (15/16).

Mediana skumulowanej dawki koniecznej do zatrzymania pojedynczego krwawienia u dzieci wyniosła 27,6 IU/kg (zakres: 16-282), a w populacji mieszanej: 34,7 IU/kg.

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa produktu Afstyła zaobserwowano, że:

- TEAEs ogółem wystąpiły u 76% dzieci i 65% populacji mieszanej (większość z nich była łagodna);
- poważne AEs stanowiły mniej niż 3% wszystkich TEAEs w obu próbach;
- ciężkie AEs wystąpiły u ok 10% dzieci i 4,6% chorych w badaniu *Mahlangu 2016*;
- najczęstszymi AEs były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i ból stawów;
- AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko w badaniu *Stasyshyn 2017* – był to pojedynczy przypadek bólu w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, niezwiązany z leczeniem;
- o badaniach (*Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowozatorowe.

Immunogenność: w obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonoctocogu alfa. Dodatni wynik testu na obecność nieinhibicyjnych ADAs (przeciwciała przeciwko lekowi, z ang. *anti-drug-antibodies*) na początku obydwu badań wystąpiło u nie więcej niż 10 pacjentów, również nie więcej niż 10 innych pacjentów wytworzyło ADAs w czasie trwania badań. W badaniu *Stasyshyn 2017* podano, że w podgrupie 19 chorych z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do wyniku w całej grupie leczenia profilaktycznego (N = 80). Również pacjenci z obecnymi ADAs, którzy wzięli udział w ocenie PF, uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych jak cała populacja badania. U żadnego pacjenta w czasie włączenia do obydwu badań oraz w czasie ich trwania nie odnotowano przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO).

Tolerancja wlewu: Wlewy lonoctocogu alfa były dobrze tolerowane, zarówno w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (badanie *Stasyshyn 2017*), jak i u starszych dzieci (od 12 roku życia) oraz dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*). W ocenie lekarzy i pacjentów 99% wlewów nie towarzyszyło wystąpieniu reakcji niepożądanych w obydwu badaniach, żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (*severe*). W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

Lonococog alfa (Afstyla) vs octocog alfa (Advate) – farmakokinetyka

W badaniu *Klamroth 2016*, stanowiące pierwszy etap badania *Mahlangu 2016*, porównywało profil farmakokinetyczny pojedynczego podania leku Afstyla i produktu Advate. W analizowanej próbie uwzględniono 27 dorosłych pacjentów z badania *Mahlangu 2016*.

Ocena farmakokinetyki

Wykazano, że produkt Afstyla charakteryzuje się lepszym profilem farmakokinetycznym w odniesieniu do produktu Advate, obserwując istotny statystycznie:

- o 17% dłuższy okres półtrwania ($t_{1/2}$ 14,5 vs 13,3 h, $p = 0,0013$);
- o 28% mniejszy klirens (CL 2,64 vs 3,68 ml/h·kg, $p < 0,0001$);
- o 19% dłuższy średni czas obecności leku w organizmie (MRT 20,4 vs 17,1 h, $p < 0,0001$);
- o 35% większe pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu ($AUC_{(0-inf)}$ 2090 vs 1550 IU·h/dl, $p < 0,0001$); podobnie $AUC_{(0-last)}$ 2000 vs 1490 IU·h/dl, $p < 0,0001$;
- o 12% mniejszą objętość dystrybucji w stanie stacjonarym (V_{ss} 50,0 vs 57,1 ml/kg, $p = 0,0005$).

Podobne wyniki odnotowano wykonując analizę z korekcją o wartości wyjściowe. Nie odnotowano różnic w odzysku przyrostowym lub maksymalnej aktywności leku.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Klamroth 2016* podano, że zarówno wlew lonococogu alfa i octocogu alfa były dobrze tolerowane. Nie wystąpiły żadne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, a wszystkie obserwowane AEs ustąpiły samoistnie. Wszystkie raportowane AEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były typowe dla populacji chorych z ciężką postacią hemofilii A. Jedynym AEs uznanym za związane z leczeniem było łagodne uogólnione uczucie gorąca. Dla żadnego z ocenianych podań nie stwierdzono rozwinięcia się inhibitorów przeciwko czynnikowi VIII ani przeciwciał przeciwko stosowanym lekom. W próbie nie odnotowano reakcji niepożądanych z miejsca wlewu leków. U żadnego chorego w miejscu wlewu nie wystąpił rumień, mierzalny obrzęk, stwardnienie, swędzenie ani uczucie gorąca.

Zestawienie produktu leczniczego Afstyła z komparatorami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność produktu Afstyła z wybranymi komparatorami. Odnaleziono jedynie jedno zestawienie Afstyli z produktem Advate, ale dotyczyło ono tylko analizy farmakokinetycznej i bezpieczeństwa (dane z badania *Klamroth 2016* przedstawiono w rozdziale powyżej). Nie odnaleziono także prób, które umożliwiłyby porównanie pośrednie produktu Afstyła z innymi preparatami FVIII. Z uwagi na dużą heterogeniczność metodyki badań oraz analizowanych populacji, a także różny sposób prezentacji danych i ocenianych parametrów nie była możliwa porównawcza analiza statystyczna włączonych prób dla produktu Afstyła i pozostałych czynników krzepnięcia VIII, poza opisowym zestawieniem wyników w populacji dzieci (populacja docelowa).

Okres obserwacji analizowanych badań był po pierwsze zróżnicowany (podawany w jednostce czasu albo w postaci EDs albo jako pacjento-lata), ale często także trudny do dokładnego oszacowania. W przypadku produktu Afstyła mediana wynosiła 5,6 miesiąca w badaniu *Stasyshyn 2017*, podczas gdy dla niektórych prób dla komparatorów wynosił ponad 4 lata. Mediana wieku pacjentów włączonych do głównego badania dla produktu Afstyła wyniosła 7 lat i podobnie było w badaniach *guardian^{TM3}* (NovoEight), *Kids A-LONG*, *ASPIRE* (Elocta), *GENA-03*, *GENA-13*, *NuProtect* (Nuwiq), *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008* (Advate), *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* i *reCARE* (Kogenate Bayer) – średnia wieku włączanych chorych mieściła się w przedziale 13,3 miesiące a 6,1 lat, a mediana wynosiła między 7 miesięcy a 5,0 lat. Nieco starszych pacjentów uwzględniono w badaniach *guardian^{TM1}* (NovoEight), *Tarantino 2004* (Advate), *Barnes 2006* i *PAC* (Kogenate Bayer), odpowiednio średnia 14, mediana 13,9, średnia 12,8 oraz mediana 13,9 lat. Z wiekiem analizowanej populacji łączyła się również masa ciała. Dla badań uwzględniających dzieci młodsze wynosiła średnio 8,3-30,2 kg (w badaniu *Kids A-LONG* podano, że mediana wyniosła 21,3 kg), co było zbliżone do mediany masy ciała chorych w badaniu dla produktu Afstyła (25 kg), a w próbach, w których populację stanowiły dzieci starsze, 52,6 kg i 55,5 kg, odpowiednio w badaniach *guardian^{TM1}* i *Barnes 2006*.

W badaniu oceniającym produkt Afstyła włączano pacjentów z ciężką hemofilią A, którą określono jako aktywność FVIII < 1% normy. Pomimo różnic w definicjach ciężkości schorzenia zawartych w kryteriach włączenia do prób dla komparatorów, w większości z nich u wszystkich pacjentów aktywność FVIII także wynosiła ≤ 1% normy. Tylko w badaniach *Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*, *Barnes 2006*, *Kreuz 2005*, w których dopuszczano pacjentów z hemofilią umiarkowaną, umiarkowanie ciężką, ciężką lub określoną

jako aktywność FVIII $\leq 2\%$, odsetek pacjentów z aktywnością FVIII $\leq 1\%$ normy był niższy i mieścił się w zakresie 80-96% uwzględnionej populacji.

W próbie *Stasyshyn 2017* ocenie skuteczności i bezpieczeństwa poddano pacjentów wcześniej leczonych (PTPs, z ang. *previously treated patients*). Także we wszystkich próbach dotyczących produktów NovoEight i Elocta wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni i podobnie było w badaniach *GENA-03*, *GENA-13*, *Blanchette 2008*, *Tarantino 2004*, *Barnes 2006*, *PAC* i *ReCARE*. Z kolei w próbach *NuProtect* oraz *JOS* włączano pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), a w badaniach *EPIC*, *Auerswald 2012*, *Giangrande 2002*, *Kreuz 2005* populację tę poszerzono o chorych leczonych wcześniej minimalnie (MTPs, z ang. *minimally treated patients*).

Ocenę produktu Afstyla wykonano w badaniu *Stasyshyn 2017* w populacji 84 dzieci. Natomiast populacja chorych w wieku < 18 lat dla poszczególnych komparatorów wynosiła: 87 chorych dla produktu NovoEight, u 86 dla produktu Elocta, 125 dla produktu Nuwiq, 174 dla produktu Advate oraz 390 dla produktu Kogenate Bayer.

Skuteczność kliniczna

- mediana spontanicznych ABR w populacji dzieci w wieku < 12 lat (w przypadku produktu Kogenate Bayer < 15 lat) wyniosła 0,00 krwawień/pacjenta/rok (brak takich danych dla produktu Advate), natomiast w przypadku produktu Nuwiq mediana ta wyniosła 0,34 – odnotowano, że wyniki w obrębie dzieci młodszych i starszych były podobne; podobnie w przypadku rozpatrywania rezultatów jako średnie częstości nie odnotowano większych różnic na korzyść z któregoś analizowanych produktów – krwawienia pojawiały się z częstością 0,67 do 1,9 zdarzeń/pacjenta/rok; dane wskazują, że leki skutecznie zmniejszały częstość krwawień spontanicznych;
- mediana ABR ogółem (ograniczeniem tego zestawienia jest, że wyniki mogą zależeć od aktywności ruchowej związanej z wiekiem) u dzieci poniżej 12 roku życia była podobna między produktami Afstyla i NovoEight, odpowiednio 3,69 vs 3,02 krwawień/pacjenta/rok, mniejsza była w przypadku produktów Nuwiq i Elocta (odpowiednio 1,90 w próbie *GENA-03* oraz 1,72 w próbie *GENA-13* i 1,96 dla produktu Elocta), natomiast najmniejsza dla produktu Kogenate Bayer, gdzie wyniosła 0,0; w przypadku produktu Advate możliwa była jedynie analiza w podgrupach wiekowych 1-6 lat i 10-16 lat – roczna częstość krwawień była porównywalna i wyniosła około 3,1-3,3 krwawień/pacjenta/rok;

- mediana ABR do stawów u dzieci w wieku < 12 lat wyniosła 1,62, 0,00 i 0,00 krwawień/pacjenta/rok, odpowiednio dla produktu Afstyla, Kogenate Bayer i Elocta; z kolei rozpatrując ABR w obrębie stawów jako średnią częstość wyniosła ona 3,3 dla produktu Afstyla i 0,36-1,45 dla produktu Nuwiq; w przypadku dzieci w wieku < 6 lat mediana krwawień na pacjenta na rok była podobna dla produktów Afstyla, Advate i Elocta i wyniosła 0,00; z kolei dla starszych dzieci (6-12 lat) mediana ta wynosiła 2,31 dla produktu Afstyla, 1,4 dla produktu Advate oraz 0,00 dla produktów Kogenate Bayer i Elocta;
- powodzenia leczenia odnotowano u 96,3% chorych leczonych produktem Afstyla, natomiast w przypadku komparatorów u nieco mniejszego odsetka pacjentów (86%-94%, z wyjątkiem badania *GENA-03*, w którym odpowiedź bardzo dobrą lub dobrą po zastosowaniu produktu Nuwiq stwierdzono u 82,4% pacjentów);
- najwięcej pacjentów uzyskiwało odpowiedź bardzo dobrą podczas leczenia produktem Afstyla (95,3%), podczas gdy dla terapii komparatorami odsetek ten był mniejszy – od 29,9-34,6% u starszych dzieci otrzymujących produkt NovoEight, poprzez 54,0-69,1% u młodszych dzieci leczonych tym preparatem, do ponad 55% u pacjentów, który podawano produkt Kogenate Bayer;
- hemostazę po zastosowaniu jednego wlewu najczęściej uzyskiwali pacjenci leczeni produktem Afstyla (85,9%) w porównaniu do 68,8-74% dla produktu Kogenate Bayer, 68,9-78,2% dla produktu Advate, 76,3-81,0% dla produktu NovoEight, 68,6-82,1% dla produktu Nuwiq i 81,4-82,3% dla produktu Elocta.

Farmakokinetyka

- średnie wartości odzysku przyrostowego, który wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększaniu aktywności czynnika krzepnięcia, były podobne dla wszystkich ocenianych produktów i zwykle mieściły się w zakresie 1,71-2,04 (IU/dl)/(IU/kg) – nieco mniejsze wartości odnotowano w badaniu NuProtect (1,4; produkt Nuwiq), a wyższe w badaniu Kids A-LONG w populacji dzieci starszych (2,44, produkt Elocta);
- okres półtrwania był dla większości analizowanych produktów podobny i wynosił około 10 godzin – tylko w próbie oceniającej produkt Elocta, czyli preparat o przedłużonym działaniu był on dłuższy i wyniósł 12,67 i 14,88 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych;

- średni czas obecności leku w organizmie mieścił się w zakresie 11,92-15,1 w zależności od grupy wiekowej badań oceniających produkty Afstyla, Kogenate Bayer, Advate i Nuwiq – większy był natomiast w badaniu Kids A-LONG, gdzie pacjenci otrzymywali produkt Elocta i wyniósł on 17,24 i 20,90 godziny, odpowiednio w podgrupie dzieci młodszych i starszych;
- średnia wartości klirensu między poszczególnymi produktami były podobne (w większości 4,1-5,4 ml/h·kg), z wyjątkiem badania *Kids A-LONG*, w którym ocenie poddano produkt Elocta – wartości 3,60 ml/h·kg w podgrupie dzieci młodszych i 2,78 ml/h·kg w podgrupie dzieci starszych wskazują na wolniejszą prędkość usuwania leku z organizmu, co jest zgodne z charakterem ocenianego preparatu FVIII.

Zużycie leku

- roczna mediana wyniosła dla produktu Afstyla 4109 IU/kg, natomiast średnia 4312 IU/kg – wartość ta dotyczyła chorych o medianie wieku 7,0 lat; podobnie była w badaniach przedstawiających informacje dla pacjentów w zbliżonym wieku: w próbie *PAC* wyniosła ona 4312 IU/kg (chorzy o medianie wieku 12 lat leczeni produktem Kogenate Bayer), w badaniu *Tarantino 2004* 4472 IU/kg (pacjenci z medianą wieku 13,9 lat otrzymujący produkt Advate), w badaniu *Kids A-LONG* 4581,72 IU/kg (chorzy o medianie wieku 5,0 lat stosujący produkt Elocta); mniejsze roczne zużycie stwierdzano u młodszych dzieci (w wieku około 1 roku życia; mediana 2272 IU/kg dla produktu Advate w próbie *Auerswald 2012* i średnia 3610,8 IU/kg dla produktu w badaniu *NuProtect*, oraz 6345,6 IU/kg/rok i 6613,2 IU/kg/rok odpowiednio w badaniach *GENA-03* oraz *GENA-13*), a największe w próbie *Blanchette 2008* (mediana 5616 IU/kg dla produktu Advate) oraz w próbie *guardianTM3* (średnia 5544 IU/kg dla produktu NovoEight), gdzie ocenie poddano chorych odpowiednio o medianie wieku 3,2 lat oraz średnim wieku 6,1 lat;
- mediana pojedynczej dawki stosowanej w profilaktyce podczas terapii produktem Afstyla wyniosła 32 IU/kg dla podań 2xtydz. i 35,5 IU/kg dla podań 3xtydz. i była zbliżona dla pojedynczej dawki stosowanej w badaniu *PAC* dla produktu Kogenate Bayer (27,1 IU/kg/wlew), w próbie *Blanchette 2008* dla produktu Advate (33,8 IU/kg) oraz średniej dawki w badaniach *guardianTM3* (36,8 IU/kg dla profilaktyki standardowej produktem NovoEight) oraz badaniach oceniających preparat Nuwiq: 38,9 IU/kg w badaniu *GENA-03*, 38,6 IU/kg w badaniu *GENA-13* i 39,1 IU/kg/EDs w badaniu *NuProtect*. Nieco większe dawki w ramach profilaktyki stosowano w badaniu *Kreuz 2005* (43,1 i

51,4 IU/kg w zależności od kontynentu dla produktu Kogenate Bayer), w próbie *Auerswald 2012* (45,7 IU/kg dla produktu Advate);

- mediana skumulowanej dawki produktu Afstyła konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 27,6 IU/kg i podobną dawkę odnotowano także w przypadku produktu Kogenate Bayer w próbie *PAC* (25,0 IU/kg/wlew), podczas gdy w badaniu *Kreuz 2005*, także oceniającej ten preparat była ona już wyższa i wyniosła 46,9 i 56,7 IU/kg (odpowiednio kohorta amerykańska i europejska); większe dawki konieczne do zatrzymania pojedynczego krwawienia występowały także dla pozostałych preparatów: mediana 46,6 IU/kg (Advate), średnia 54,2 IU (NovoEight), średnia 47,6; 95,9 oraz 47,4 IU/kg/krwawienie (Nuwiq, odpowiednio próby *NuProtect*, *GENA-03* oraz *GENA-13*) oraz mediana 54,9 IU/kg (Elocta).

Bezpieczeństwo i immunogenność

- dla produktu Afstyła, NovoEight i Elocta nie obserwowano wystąpienia inhibitorów (w żadnych z analizowanych prób), a w przypadku pozostałych komparatorów stwierdzano je u od 0% do 30-40% chorych (w przypadku produktu Advate);
- obserwowane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa w populacji dzieci z hemofilią – AEs stwierdzono w większości przypadków u > 70% chorych otrzymujących produkt Afstyła, a dla komparatorów u > 60% pacjentów leczonych produktem Nuwiq, u ponad 50% chorych, którym podawano produkt NovoEight, u > 80% pacjentów przyjmujących produkt Elocta i > 90% chorych dla Kogenate Bayer i Advate; większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie, a ciężkie AEs i te związane z leczeniem występowały przeważnie u kilku procent chorych.

13 Dyskusja

Hemofilia typu A jest wrodzonym zaburzeniem krzepliwości krwi związanym z upośledzeniem aktywności VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII) w osoczu. Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2018*). Objawy obejmują najczęściej występowanie wylewów oraz krwawień, w tym do stawów lub mięśni, które mogą skutkować artropatią lub niedowładem mięśni. Choroba jest sprzężona z płcią (gen kodujący czynnik VIII krzepnięcia krwi znajduje się na chromosomie X), więc przeważnie objawia się u płci męskiej. Postępowanie lecznicze w przypadku ciężkiej postaci choroby polega na uzupełnianiu brakującego czynnika – leczenie zastępcze, substytucyjne. W niektórych przypadkach chory może otrzymać preparat zastępczy FVIII doraźnie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (postępowanie *on demand*, doraźne), lub, co jest bardziej skuteczne, preparat może być podawany regularnie w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów krwawień (postępowanie profilaktyczne, profilaktyka pierwotna) – dodatkowo, w przypadku konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego niosącego ryzyko wystąpienia krwawień, preparat zastępczy FVIII może być podany okołozabiegowo lub celem zatrzymania krwawienia w przypadku jego wystąpienia (podanie doraźne w przypadku krwawienia). Ogółem, preparaty FVIII obecnie dostępne na rynku można podzielić na dwie grupy – osoczo pochodne FVIII (pdFVIII), wytwarzane z oczyszczonego ludzkiego osocza, oraz rekombinowane (rFVIII), wytwarzane przy użyciu metod inżynierii genetycznej. Preparaty osoczo pochodne charakteryzują się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi, ale niosą ze sobą jednak ryzyko – głównie transmisji wirusowych lub prionowych. Rekombinowane preparaty są pod tym względem bezpieczniejsze (zwłaszcza wyższych generacji), gdyż proces wytwarzania leku w kontrolowanych warunkach znacznie eliminuje ryzyko zakażeń, nie są też uzależnione od dostępności ludzkiego osocza (*Afstyla APD 2018*).

W leczeniu hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia zarejestrowanych jest wiele preparatów FVIII osoczo pochodnych i rekombinowanych. Jednak zgodnie z rekomendacjami ekspertów *Medical and Scientific Advisory Council* z sierpnia 2017 roku w terapii hemofilii A zaleca się stosowanie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, wśród których wyróżniono cztery generacje – oceniany w niniejszym raporcie produkt Afstyla (lonoctocog alfa) jest preparatem trzeciej generacji. Mimo dużej liczby koncentratów FVIII dostępnych na rynku istnieje niezaspokojona potrzeba (ang. *unmet need*) związana z dążeniem do zmniejszenia częstości podawania leków, co można osiągnąć poprzez zwiększenie stabilności leku i wydłużenie czasu jego działania. Konieczność częstych podań leku w celu utrzymania poziomu czynnika VIII >1% znacząco obniża jakość życia pacjentów i wpływa na ich stosowanie się do zaleceń terapeutycz-

nych, a przez to pośrednio na skuteczność leczenia. Istnieje więc potrzeba tworzenia preparatów nowszej generacji, dłużej utrzymujących się w organizmie. Należy również zwrócić uwagę na ryzyko rozwoju inhibitora, które jest jednym z poważniejszych powikłań związanych z leczeniem – znacząco zmniejsza skuteczność terapii oraz kilkukrotnie zwiększa jej koszty. Potencjalne innowacje terapeutyczne, stanowiące niezaspokojone potrzeby pediatrycznych pacjentów, dotyczą ulepszeń w zakresie minimalizacji tego ryzyka oraz udoskonalenia metod postępowania w przypadku pojawienia się inhibitorów. Dotychczas u żadnego pacjenta stosującego produkt Afstyla nie stwierdzono rozwoju inhibitorów. Dzięki specyficznej budowie lonoctocogu alfa (opis poniżej) oczekiwana jest mniejsza immunogenność tego leku.

Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) stanowi odpowiedź na wyżej wymienione niezaspokojone potrzeby pacjentów. Lonoctocog alfa jest unikalną technologią odróżniającą się od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia brakiem skomplikowanych modyfikacji łańcuchów cząsteczki (pegylacja, koniugacja z fragmentem Fc Ig itd.). Produkt Afstyla cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami preparatu są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność preparatu poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne. Wobec powyższego, oceniana interwencja potencjalnie może spełniać oczekiwania pacjentów chorujących na hemofilię typu A (Lieuw 2017, ChPL Afstyla 2018). 10 listopada 2016 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego Afstyla, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu doraźnym i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Należy także zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afstyla® w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży. Lonoctocog alfa może być stosowany zatem u wszystkich chorych bez względu na historię wcześniejszego leczenia zstępczego. Wykazano także korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” (podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia) oraz na potrzeby operacji chirurgicznych (CHMP 2016). W Europie produkt leczniczy Afstyla został zarejestrowany

do stosowania w 2017 roku (EMA 2017a). Produkt Afstyła znajduje się również wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia zarejestrowanych przez FDA do stosowania w hemofilii A. Preparat został zaakceptowany przez FDA w 2015 roku. Zaleca się stosowanie dawki 40-50 IU/kg dwa razy w tygodniu u młodzieży oraz dzieci ≥ 12 roku życia. U dzieci < 12 roku życia zaleca się stosowanie dawki 55-70 IU/kg dwa razy w tygodniu (MASAC 2017a).

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lonoctocogiem alfa (Afstyła) w związku z oceną zasadności jego finansowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A, o aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego, od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia w ramach programu lekowego. W analizie zaplanowano porównanie leku z innymi koncentratami rekombinowanego czynnika VIII co najmniej II generacji, refundowanymi w Polsce w tej grupie pacjentów i dostępnymi nieodpłatnie w ramach obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (MZ 26/04/2018):

- octocogiem alfa – produkty Advate, Kogenate Bayer,
- efmoroctocogiem alfa – produkt Elocta,
- turoctocogiem alfa – produkt NovoEight,
- simoctocogiem alfa – produkt Nuwiq.

Inne leki rFVIII niższych generacji lub nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego, a także osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (pdFVIII) nie były rozważane jako potencjalne komparatory (nie mogą być wstosowane w tak zdefiniowanej populacji docelowej).

Populację docelową stanowiły dzieci (< 18 roku życia) chore na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność czynnika VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$). Ze względu na różnie definiowaną ciężką postać choroby, w zakresie doboru badań dla komparatorów celem porównawczego zestawienia wyników, dopuszczano z ograniczeniem włączenie badań, w których ciężką postać choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 2\%$ poziomu normalnego (FVIII:C ≤ 2) – w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka. Włączano także badania prowadzone w populacji chorych na ciężką postać HA, w których nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów ciężkości choroby (określono ją jako ciężką postać).

Ze względu na małą liczbę badań prowadzonych z użyciem lonoctocogu alfa, włączano wszystkie próby kliniczne oceniające ten lek w populacji chorych na ciężką postać HA, bez względu na wiek leczonych pacjentów (dzieci i/lub dorośli). Natomiast w przypadku badań dla komparatorów włączano tylko próby prowadzone w populacji dzieci lub badania, w których oceniano mieszaną populację (dzieci i dorosłych), ale prezentowano wyniki w podgrupie osób < 18 roku życia. Poszukiwano przede wszystkim badań w populacji chorych wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), a ze względu na ich ograniczona dostępność zarówno w przypadku lonoctocogu alfa jak i komparatorów, włączano także badania oceniające chorych leczonych wcześniej koncentratami czynnika VIII (PTP, z ang. *previously treated patients*), osoczo pochodnymi (pdFVIII) lub rekombinowanymi (rFVIII).

Odnaleziono trzy badania eksperymentalne oceniające lonoctocog alfa w populacji chorych na ciężką postać HA: dwie jednoramienne próby – *Stasyshyn 2017*, prowadzoną w grupie 84 dzieci poniżej 12 roku życia, i *Mahlangu 2016*, oceniającą lek w grupie 174 chorych w wieku od 12 do 65 lat. Trzecia próba, *Klamroth 2016*, stanowiła pierwszą część badania *Mahlangu 2016* i oceniała parametry farmakokinetyczne u 27 dorosłych chorych po podaniu pojedynczej dawki produktu Advate, a następnie Afstyła. Każde z badań prowadzone było w populacji osób wcześniej leczonych koncentratami czynnika VIII, osoczo pochodnymi (pdFVIII) lub rekombinowanymi (rFVIII). Badania oceniające produkt Afstyła spełniały kryteria włączenia do programu lekowego – badanie *Stasyshyn 2017* nie charakteryzowało się ograniczeniami odnośnie wieku włączanej populacji, w *Mahlangu 2016* i *Klamroth 2016* ograniczeniem był wiek włączonych chorych – mieszana populacja (młodzież i dorośli), a w drugim tylko dorośli. Brak jest natomiast badań prowadzonych w populacji dzieci wcześniej nieleczonych (PUPs), należy jednak zaznaczyć, że mimo braku dowodów lek ma rozszerzoną rejestrację również w tej grupie pacjentów.

Warto wspomnieć o będącym aktualnie w toku badaniu klinicznym III fazy NCT02172950 dla produktu Afstyła, stanowiącym fazę wydłużoną (planowo do 5 lat obserwacji). Do badania kwalifikowani są chorzy na ciężką postać HA (aktywność FVIII < 1%) w wieku 0-65 lat, leczeni wcześniej produktami FVIII (PTPs, N ≥ 200), którzy mogli uczestniczyć w badaniach klinicznych dla rFVIII-SC finansowanych przez CSL, a także chorzy nie leczeni wcześniej jakimikolwiek produktami FVIII (PUPs, N ≥ 50). Badanie jest fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień. Dodatkowo w ramach dodatkowych analiz zaplanowano ocenę lonoctocogu alfa w podaniach okołoperacyjnych u chorych PTPs i PUPs, oraz ocenę lonoctocogu alfa stosowanego w ramach indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w podgrupie chorych PUPs, u których ewentualnie powstanie inhibitor dla rFVIII-S.C. Badanie rozpoczęto 13 października 2014 roku, a szacunkowo zakończy się w 2023 roku

(data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego w 2021 roku). Planowany okres obserwacji wyniesie ≥ 100 EDs dla pacjentów PTPs (ok 5 lat obserwacji) i ≥ 50 EDs dla pacjentów PUPs (ok 5 lat).

Ponadto do raportu włączono 18 badań oceniających rozpatrywane komparatory. Należy zaznaczyć, że badania te były jednoramiennymi próbami eksperymentalnymi lub obserwacyjnymi (lub tak były opisywane). W większości badania cechują się ograniczeniami, które należy brać pod uwagę przy wnioskowaniu o skuteczności poszczególnych leków, a także porównywaniu ich skuteczności i bezpieczeństwa. Przede wszystkim we włączonych badaniach ciężka postać hemofilii A jest różnie definiowana – w 13/18 badaniach wszyscy chorzy mieli ciężką postać HA o aktywności FVIII $< 1\%$ lub $\leq 1\%$ (całkowita zgodność w tym zakresie), ale w pozostałych badaniach uczestniczyli pacjenci o aktywności FVIII $\leq 2\%$. Większość badań prowadzono całkowicie w populacji dzieci, w 5 (*Tarantino 2004, guardianTM1, guardianTM2, ASPIRE, Wang 2018*) oceniano mieszaną populację, a dane dla osób < 18 roku życia stanowiły od 16% do 88% włączanej populacji. Badania dla turoctocogu alfa i efmoctocogu alfa prowadzone były (podobnie jak dla lonoctocogu alfa) wyłącznie w populacji pacjentów uprzednio leczonych czynnikami krzepnięcia. Mimo braku dowodów u osób wcześniej nieleczonych, co stanowiło jedno z ograniczeń wskazanych przez AOTMiT w Analizach weryfikacyjnych dla tych leków (*AWA NovoEight 2015, AWA Elocta 2016, a także AWA Nuwiq 2015*, w którym w momencie analiz nie opublikowano badania *NuProtect* prowadzonego w populacji PUPs), leki uzyskały refundację i zostały włączone do programu lekowego. W przypadku badań dla pozostałych leków dostępne są dowody zarówno w populacji PUPs jak i PTPs.

W kluczowym badaniu III fazy *Stasyshyn 2017*, prowadzonym w dużej grupie dzieci poniżej 12 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, o aktywności czynnika VIII $< 1\%$ normy (populacja spełnia wszystkie kryteria selekcji do programu, z wyjątkiem wcześniejszego leczenia czynnikami krzepnięcia) oceniano profil farmakokinetyki, skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień i rutynowej profilaktyce. Skuteczność leku w uzyskaniu hemostazy organizmu w przypadku krwawienia oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą u przeważającej większości chorych (96,3%). U dzieci leczonych profilaktycznie mediana rocznej częstości spontanicznych krwawień (AsBR) wyniosła 0,00, a mediana rocznej częstości krwawień (ABR) 3,69; większość dzieci ($> 80\%$) otrzymywała lek 2 lub 3 razy w tygodniu w dawce pomiędzy 20 a 50 IU/kg. W mieszanej populacji młodzieży i dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*) uzyskano podobne wyniki – powodzenie leczenia w przypadku krwawienia stwierdzono w 93,8% przypadków. U 13 pacjentów wykonano 16 zabiegów medycznych (w tym 7 operacji lub wymiany stawów z chirurgiczną hemostazą), spośród których dla 15 (94%) uzyskano bardzo dobrą kontrolę krwawienia, a 1 (6%) oceniono

jako dobrą odpowiedź (powodzenie hemostazy wystąpiło we wszystkich przypadkach zabiegów). W badaniu tym mediana ABR wyniosła 1,14, natomiast mediana AsBR 0,0. Różnica w ABR może wynikać z faktu, że w tej ocenie uwzględnione są wszystkie epizody krwawień (nie tylko spontaniczne), a więc również np. pourazowe, które w przypadku dzieci są występują częściej niż u dorosłych w związku z aktywnością ruchową. Badanie *Mahlangu 2016* było zaprojektowane w sposób mający odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną, dlatego schemat leczenia profilaktycznego był ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta przed lekarza prowadzącego.

Właściwości farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego Afstyła były mierzone po podaniu dożylnym 50 IU/kg. Parametry PK były oparte na aktywności czynnika VIII w osoczu i określano je metodą z użyciem substratu chromogenego. W badaniu *Klamroth 2016* wykazano istotnie lepsze parametry farmakokinetyczne lonoctocogu alfa (produkt Afstyła) w porównaniu do octocogu alfa (produkt Advate). Lek charakteryzował się istotnie mniejszym klirensiem (CL, współczynnik oczyszczania), dłuższym czasem półtrwania ($t_{1/2}$), większym średnim czasem obecności leku w organizmie (MRT) i większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu (AUC_{inf}). Po podaniu 50 IU/kg produktu Afstyła uzyskano podobną szczytową aktywność FVIII (C_{max} i IR) i o około 35% wyższe AUC, w porównaniu do 50 IU/kg produktu Advate. Celem uniknięcia nadmiernej korekcji wyników (*overcorrection*), zgodnie z zaleceniami wartości parametrów AUC, CL, V_{ss} , $t_{1/2}$ i MRT interpretowano przy użyciu wartości początkowych nieskorygowanych (skorygowane wartości początkowe stosowano dla interpretacji wyników C_{max} i IR). Należy zaznaczyć, że profil PK otrzymany od 3 do 6 miesięcy po ocenie początkowego PK był porównywalny z profilem PK użytym po pierwszej dawce (*Mahlangu 2016*). Mimo, iż w badaniu *Klamroth 2016* wykazano poprawę parametrów PK dla lonoctocogu alfa w porównaniu do octocogu alfa (Advate) w populacji dorosłych, nie przeprowadzono podobnej oceny PK w populacji dzieci. Natomiast porównanie wyników oceny PK uzyskanych w różnych badaniach jest wysoce problematyczne, ponieważ większość parametrów PK jest silnie zależna od zastosowanej metody analizy. W badaniu *Stasyshyn 2017* u dzieci analiza PK wykazała, że klirens (CL) był wyższy, a okres półtrwania ($t_{1/2}$) krótszy w porównaniu do wyników uzyskiwanych u nastolatków i osób dorosłych (*Mahlangu 2016* i *Klamroth 2016*). Na podstawie zestawienia wyników dla produktu Afstyła i komparatorów wnioskowano, że leki ogółem charakteryzowały się porównywalnym profilem farmakokinetyki, z wyjątkiem długodziałającego produktu Elocta, dla którego obserwowano nieco lepsze wyniki (dłuższy okres półtrwania, średni czas obecności leku w organizmie, mniejszy klirens), co wynika z budowy i modyfikacji tej cząsteczki.

Dawki lonoctocogu alfa stosowane do zatrzymania pojedynczego krwawienia u dzieci (mediana dawki 26,7 IU/kg) w badaniu *Stasyshyn 2017* były zgodne z wytycznymi leczenia hemofilii przygotowanymi przez *World Federation of Hemophilia (Srivastava 2014)*. Osiemdziesiąt sześć procent wszystkich krwawień była skutecznie zatrzymana za pomocą jednego wlewu leku, a 96% za pomocą 1 lub 2 wlewów.

Lonoctocog alfa u dzieci wykazywał podobną lub lepszą skuteczność w leczeniu krwawień w porównaniu do innych niedawno dopuszczonych do obrotu koncentratów rFVIII. Powodzenie leczenia, rozumiane jako uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej uzyskało 96,3% chorych leczonych produktem Afstyła, spośród nich aż 95,3% chorych uzyskało bardzo dobrą odpowiedź hemostatyczną. W przypadku komparatorów powodzenie leczenia uzyskiwano u nieco mniejszego odsetka chorych, u > 86% do 94% chorych, a odsetek chorych z bardzo dobrą odpowiedzią jest znacznie mniejszy. W badaniu *GENA-03 (Klukowska 2016)* skuteczność simoctocogu alfa (produkt Nuwiq) w leczeniu krwawień u 59 dzieci oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą dla 82,4% ze wszystkich epizodów krwawień – w porównaniu do 96,3% u dzieci leczonych lonoctocogiem alfa w badaniu *Stasyshyn 2017*. W badaniu *Kids A-LONG (Young 2015)* w populacji 71 dzieci < 12 roku życia leczonych efmoroctocogiem alfa (produkt Elocta) sukces obserwowano w przypadku 89,4% krwawień, spośród których 93% było zatrzymanych po 1 lub 2 wlewach leków (96% dla lonoctocogu alfa). U 53 dzieci < 6 lat leczonych octocogiem alfa (produkt Advate) w badaniu *Blanchette 2008* i u 60 dzieci w wieku 0-11 lat leczonych turoctocogiem alfa (produkt NovoEight) w badaniu *guardianTM3 (Kulkarni 2013)* odsetki uzyskania sukcesu terapii wyniosły odpowiednio 93,8% i 92,1%.

Podobnie jak w populacji dorosłych i młodzieży (badanie *Mahlangu 2016*), większość dzieci w badaniu *Stasyshyn 2017* przydzielona była do profilaktycznego podawania leku 2 lub 3 razy w tygodniu (odpowiednio 53% i 31%), przy czym, zgodnie z dążeniami dzieci i rodziców (w opinii autorów badania), u dzieci częściej wybierano schemat mający na celu minimalizację liczby wlewów na tydzień (w badaniu *Mahlangu 2016* lek podawano 2 razy w tygodniu u 32% chorych, a 3 razy – u 54%). Dzieci przypisane do podawania leku 2 razy w tygodniu nie otrzymywały większych dawek/wlewów leczone w schemacie 3 razy na tydzień (mediany wyniosły odpowiednio 35,5 i 32 IU/kg), a roczne zużycie leku na osobę u dzieci było prawie takie samo do zużycia w grupie młodzieży i dorosłych, odpowiednio mediany 4109 i 4283 IU/kg. Mediany ABR u dzieci leczonych profilaktycznie 3 lub 2 razy w tygodniu były niskie (odpowiednio 2,30 i 4,37), podobnie było dla AsBR (mediana wyniosła 0,00 dla obu schematów). Profilaktyczne podawanie octocogu alfa (produkt Advate) 3 do 4 razy w tygodniu u dzieci w wieku 0 do < 6 lat skutkowało uzyskaniem ABR rzędu 4,0 (*Blanchette 2008*) i ABR = 5,3 u dzieci w wieku > 7 do < 12 lat (*Advate Prescribing information 2014*), a u

chorych leczonych turoctocogiem alfa (produkt NovoEight) 3 razy w tygodniu lub co 2 dzień ABR wyniosło 3,02 (badanie *guardianTM3*). Ze względu na to, że ABR u dzieci leczonych produktem Afstyla 3 razy w tygodniu była niższa, a dla dzieci otrzymujących ten lek 2 razy w tygodniu podobna do wartości obserwowanej produktów dla Advate i NovoEight, dzieci leczone lonoctocogiem alfa mogą uzyskać porównywalną częstość ABR przy mniejszej liczbie wlewów tygodniowo, albo zmniejszenie częstości ABR prawie o połowę przy stosowaniu leku 3 razy w tygodniu.

Całkowite zużycie leków w profilaktyce dla produktu Afstyla i dla komparatorów było bardzo zróżnicowane w poszczególnych badaniach. Celem porównania rocznego zużycia poszczególnych leków konieczne było wykonanie obliczeń, ponieważ w badaniach podawano zużycie tygodniowe, miesięczne albo dawkowanie na liczbę dni ekspozycji. Takie przeliczenia zmniejszają wiarygodność uzyskanych danych. Mediana rocznego zużycia produktu Afstyla u dzieci < 12 roku życia wyniosła 4109 IU/kg/rok, co mieściło się mniej więcej pośrodku wielkości rocznego zużycia dla pozostałych leków. Należy również wziąć pod uwagę, że wielkość zużycia może zależeć od aktywności ruchowej i związanej z tym skłonności do urazów.

W badaniu *Stasyshyn 2017* odnotowano małą liczbę ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) – u 10,7% chorych, żadne nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych, a dla 99% wszystkich wlewów nie wystąpiły reakcje w miejscu podania. Za stosowaniem lonoctocogu alfa u dzieci z hemofilią A przemawia również brak ciężkich reakcji nadwrażliwości. We wszystkich badaniach, zarówno dla produktu Afstyla jak i komparatorów, zaobserwowano zdarzenia niepożądane zgodne z oczekiwanym profilem w populacji dzieci z hemofilią.

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznacza się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi po pierwszych 100 dniach ekspozycji (*ChPL Afstyla 2018*). W żadnym z badań dotyczących produktu Afstyla, podobnie jak dla produktów NovoEight i Elocta, nie stwierdzono powstawania inhibitorów. Przeciwnie u jednego pacjenta, który mimo obecności inhibitora na początku badania, został przez pomyłkę włączony do badania *Stasyshyn 2017*, po około 3 miesiącach leczenia profilaktycznego lonoctocogiem alfa nie stwierdzono obecności inhibitora, a wynik utrzymał się do końca badania. Dla po-

zostałych leków obserwowana częstość powstawania inhibitorów wynosiła od 0% (po jednym z badań dla produktów Kogenate Bayer, Advate i Nuwiq) do kilku-kilkunastu procent (Kogenate Bayer i Nuwiq), a nawet do 30-40% (Advate). Podobnie, jak w badaniach dla innych produktów rFVIII, kilku chorych rozwinęło nieinhibicyjne przeciwciała przeciwko lekowi (ADAs) w trakcie badania *Stasysbyn 2017*, a kilku innych rozpoczęło badanie z już obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs. Należy zwrócić uwagę na fakt, że u chorych z nieinhibicyjnymi ADAs wartość ABR nie była wyższa niż wartość ABR w populacji ogólnej (2,73 vs 3,69).

Jak na razie wyciągnięcie wiarygodnych wniosków o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie rekombinowanych czynników krzepnięcia nie jest możliwe ze względu na brak randomizowanych badań porównujących różne leki, ani też porównujących lek wobec placebo lub braku leczenia. Nie jest więc również możliwe wykonanie porównania pośredniego. Wszystkie włączone do raportu badania były próbami jednoramiennymi prowadzonymi w różnych (często niekontrolowanych warunkach – badania obserwacyjne), w związku z czym niemożliwe jest wykonanie porównania za pomocą testów statystycznych, a jedynie proste zestawienie wyników poszczególnych badań. Należy zaznaczyć, że takie zestawienie jest mało wiarygodne i cechuje się dużymi ograniczeniami (jak chociażby brakiem oceny istotności statystycznej dla przeprowadzonych porównań), dlatego do wnioskowania należy podchodzić z dużą ostrożnością. Dodatkowo dane prezentowane w tego rodzaju publikacjach są najczęściej ograniczone do pojedynczych wyników, co znacząco zmniejsza zakres wnioskowania na temat efektywności klinicznej leków oraz zwiększa ryzyko związane z wybiórczym raportowaniem wyników poszczególnych badań. Jednak na podstawie wykonanego zestawienia można przyjąć, że lonoctocog alfa charakteryzuje się podobną i nie mniejszą skutecznością co pozostałe rFVIII stanowiące komparatory.

Ogółem w badaniach wykazano wysoką skuteczność lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień w obydwu grupach wiekowych, a leczenie profilaktyczne prowadziło do uzyskania niskiego ABR. Stosowanie produktu Afstyła u wcześniej leczonych dzieci prowadzi do uzyskania korzyści z leczenia profilaktycznego podawanego 2 razy w tygodniu przy zachowaniu bardzo dobrej tolerancji wlewów i braku konieczności stosowania innych produktów rFVIII. Różnica w profilu farmakokinetycznym pomiędzy dorosłymi a dziećmi niekoniecznie wskazuje na konieczność stosowania wyższych dawek leku. Jednak zindywidualizowane dawkowanie i schemat powinien być rozważony u bardzo aktywnych dzieci, które są bardziej predysponowane do występowania krwawień pourazowych. W trakcie terapii lonoctocogiem alfa nie wykazano rozwoju inhibitorów, a lek wykazywał korzystny i przewidywalny profil bezpieczeństwa. Konieczne jest przeprowadzenie badań lonoctocogu alfa w populacji osób wcześniej nieleczonych, ponieważ jak do tej pory, w związku z brakiem takich dowodów naukowych, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani sku-

teczności produktu Afstyla u chorych na ciężką postać HA, wcześniej nie leczonych koncentratami czynnika VIII.

Na podstawie wyników oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa terapii lonoctocogiem alfa (produkt Afstyla) w populacji dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A można wnioskować o co najmniej podobnej efektywności leku do innych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII, finansowanych w ramach programu lekowego. W związku z powyższym bardzo zasadne wydaje się objęcie finansowaniem również produktu Afstyla.

14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt Afstyła z innymi koncentratami rekombinowanego czynnika VIII, wyciągnięcie wiarygodnych wniosków o relatywnej ich skuteczności i bezpieczeństwie jest obciążone dużymi ograniczeniami. Brak jest również badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, w raporcie nie przeprowadzono więc syntezy ilościowej dowodów; wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelarycznej;
- Niniejsza analiza efektywności klinicznej produktu Afstyła oparta jest na wynikach jednoramien-nych badań eksperymentalnych; brak jest badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa z komparatorami; jedyne badanie porównujące produkt Afstyła z komparatorem (octocog alfa, produkt Advate) prezentuje wyniki analizy farmakokinetycznej oraz krótkookresową ocenę bezpieczeństwa, ponadto badanie to obarczone jest poważnym ograniczeniem dotyczącym populacji – ocena dotyczy wyłącznie dorosłych pacjentów, ale ze względu na bardzo ograniczone dowody, dla produktu Afstyła poszerzono kryteria selekcji i włączano również badania prowadzone w populacji osób dorosłych;
- Ze względu na brak możliwości statystycznego porównania farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami zdecydowano się na zestawienie wyników badań, celem przedyskutowania różnic i podobieństwa uzyskiwanych wyników; jednak takie zestawienie cechuje się szeregiem ograniczeń (różny okres prowadzenia badań, różne kryteria selekcji, różne definicje ciężkości choroby, różne dawkowanie poszczególnych leków i ogółem warunki w badaniach), więc do wnioskowania należy podchodzić z dużą ostrożnością;
- Ograniczenie stanowi heterogeniczność populacji, zróżnicowanie pod względem interwencji oraz raportowanie wyników tych samych pacjentów w różnych publikacjach (częściowe pokrywanie się populacji) – w badaniu *ASPIRE* (produkt Elocta) stanowiącym fazę wydłużoną badania *Kids A-LONG* i badaniu *guardianTM2* (produkt NovoEight), w którym leczenie kontynuowali chorzy z badań *guardianTM3* i *guardianTM1*;
- Brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia w populacji kobiet z ciężką hemofilią A; należy jednak zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań/100 tys. kobiet rocznie;

- Dane dotyczące skuteczności lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są bardzo ograniczone, dotyczą oceny 16 zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u 13 pacjentów w badaniu *Mahlangu 2016*, nie podano informacji o wieku tych osób;
Również w badaniach dla komparatorów dane dotyczące doraźnego podania w związku z zabiegiem chirurgicznym są bardzo ograniczone – dla NovoEight skumulowane dane z badań *guardianTM1* i *guardianTM2* dostarczają danych jedynie o 11 pacjentach poddanych zabiegom chirurgicznym, ale nie podano wieku tych chorych (a są to badania w mieszanej wiekowo populacji), dla produktu Kogenate Bayer w badaniu *Giangrande 2002* dostępne są dane o 7 zabiegach chirurgicznych u 7 chorych, a w badaniu *Kreuz 2005* – 27 zabiegach u 22 chorych, dla produktu Advate w badaniu *Blanchette 2008* dostępne są dane o 5 operacjach u 7 chorych, dla produktu Nuwiq w badaniu *GENA-03* dostępne są dane o 5 poważnych operacjach u 5 pacjentów, w badaniu *NuProtect* u 13 chorych wykonano 14 zabiegów, a dla produktu Elocta w badaniu *Kids A-LONG* podano informacje na temat 7 zabiegów u 7 chorych;
- Nie w każdym badaniu dla produktu Afstyła włączona populacja odpowiada populacji wnioskowanej – tylko w badaniu *Stasyshyn 2017* oceniano populację wyłącznie dzieci (< 12 lat) z ciężką postacią hemofilii A (aktywność FVIII < 1% normy), należy dodać, że w badaniu tym nie wprowadzono ograniczenia dla dolnej granicy wieku – do badania włączono również chorych w 1 roku życia; natomiast w pozostałych dwóch badaniach występuje niezgodność pod względem wieku ocenianych pacjentów: w badaniu *Klamroth 2016* uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, natomiast w badaniu *Mahlangu 2016* chorzy w wieku 12-65 lat (brak wyników w podgrupie dzieci); jednak ze względu na ograniczone dane dotyczące oceny produktu Afstyła, zdecydowano się poszerzyć kryteria selekcji i dla lonoctocogu alfa włączano wszystkie badania prowadzone w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A, bez względu na wiek ocenianych pacjentów;
- Ze względu na fakt, że dopuszczenie do obrotu leku Afstyła miało miejsce w styczniu 2017 roku brak jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji w ramach rutynowej praktyki klinicznej;
- Obecnie brak jest badań dla lonoctocogu alfa w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), ale rejestracja leku Afstyła została poszerzona o tą grupę chorych; również EMA i FDA dopuściła stosowanie leku w populacji osób wcześniej nieleczonych, bez dodatkowych dowodów jego skuteczności w takiej grupie; należy również zaznaczyć, że w przypadku komparatorów (turoctocog alfa, efmoroctocog alfa) również brak jest dowodów skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych wcześniej nieleczonych, na co została zwrócona

uwaga w Analizach weryfikacyjnych dla poszczególnych wniosków refundacyjnych (*AWA NovoEight 2015*, *AWA Elocta 2016*), jednak było to ograniczenie akceptowalne, leki dostały pozytywną decyzję refundacyjną i obecnie są dostępne w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (*MZ 26/04/2018*);

W momencie przeprowadzania Analizy weryfikacyjnej dla simoctocogu alfa (*AWA Nuwiq 2015*) wszystkie dostępne badania były prowadzone w populacji wcześniej leczonej (PTPs), jednak w późniejszym okresie opublikowano wyniki badania *NuProtect* (*Liesner 2018*) w populacji dzieci wcześniej nieleczonych (PUPs);

Badania dla pozostałych komparatorów prowadzone były w zróżnicowanych pod względem wcześniejszego leczenia populacjach:

- o Produkt Advate – dane dla PUPs lub MTPs (badanie *EPIC* i *Auerswald 2012*) oraz PTPs (*Blanchette 2008* i *Tarantino 2004*),
- o Produkt Kogenate Bayer – dane dla PUPs lub MTPs (badanie *Giangrande 2002* i *Kreuz 2005*) oraz PTPs (badanie *Barnes 2006*, *ReCARE* i *PAC*), w badaniu *JOS* (*Joint Outcome Study*) brak informacji na temat wcześniejszego leczenia, ale włączano dzieci ≤ 30 miesiąca życia, a na *clinicaltrial.com* podano oficjalny tytuł badania: „*A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia*” – co sugeruje, że są to PUPs;

Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie dla produktu Afstyła w toku jest badanie kliniczne III fazy NCT02172950, w którym udział oprócz chorych na ciężką postać HA wcześniej leczonych produktami FVIII (PTPs, $N \geq 200$) wezmą również udział chorzy nie leczeni wcześniej jakimikolwiek produktami FVIII (PUPs, $N \geq 50$); badanie jest fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień, które szacunkowo zakończy się w 2023 roku (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego w 2021 roku); w badaniu zaplanowano dwie dodatkowe analizy: ocenę lonoctocogu alfa w podaniach okołoperacyjnych u chorych PTPs i PUPs, oraz ocenę lonoctocogu alfa stosowanego ramach indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w podgrupie chorych PUPs, u których powstanie inhibitor dla rFVIII-SC;

- W badaniach dla produktu Afstyła uczestniczyli wyłącznie chorzy z ciężką postacią hemofilii A definiowaną jako aktywność czynnika VIII $< 1\%$ normy,
 - o Natomiast tylko w niektórych badaniach dla komparatorów włączano chorych z tak zdefiniowaną ciężką postacią HA – Nuwiq; wszystkie badania (*GENA-03*, *NuProtect*), dla Advate

- w badaniu *EPIC* wszyscy włączeni chorzy mieli FVIII:C < 1% (mimo że w kryteriach włączenia zdefiniowano próg aktywności FVIII ≤ 2%), NovoEight: wszystkie badania FVIII:C ≤ 1% (*guardianTM1*, *guardianTM2*, *guardianTM3*), Elocta: badania *Kids A-LONG* i *ASPIRE* FVIII:C ≤ 1%, Kogenate Bayer: badanie *Giangrande 2002* FVIII:C ≤ 1%, badanie PAC FVIII:C < 1%,
- W innych badaniach ciężką postać choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII ≤ 2 % poziomu normalnego (FVIII:C ≤ 2%) – Kogenate Bayer: badanie *Barnes 2006* (w tym FVIII:C ≤ 1% u 80%), *Kreuz 2005* (w tym FVIII:C ≤ 1% u 86,9%), *ReCA-RE* (średnia FVIII:C 1,224 IU/dl [SD: 0,7528]), *JOS* (mediana FVIII:C 0,6 IU/dl [zakres: 0,3-2,0]), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka – Advate: w badaniach FVIII:C ≤ 2% (*Auerswald 2012* FVIII:C < 1% u 96% chorych, w *Tarantino 2004* FVIII:C < 1% u 96,4% chorych, a w *Blanchette 2008* brak szczegółowych informacji o aktywności FVIII u ocenianych chorych – w publikacji *Fischer 2011* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy w podgrupie chorych z ciężką postacią HA, o aktywności FVIII < 1%),
 - A w badaniu *Wang 2018* (Elocta) podano jedynie informację, że włączono chorych z ciężką postacią HA, bez zdefiniowania kryteriów ciężkości (we wstępie publikacji przy opisie ciężkości hemofilii jest podane, że chorzy z ciężką postacią mają FVIII:C < 1%, więc można założyć, że włączeni do badania pacjenci mieli tak zdefiniowaną ciężką postać choroby);
- W badaniu oceniającym produkt Afstyła *Stasyshyn 2017* uczestniczyły dzieci w wieku od 1 roku do < 12 roku życia, a w badaniu *Mahlangu 2016* – chorzy w wieku ≥ 12 do 65 lat; w przypadku badań dla komparatorów włączano badania prowadzone w populacji tylko dzieci < 18 lat (wszystkie badania dla produktu Kogenate Bayer, Nuwiq, Advate [z wyjątkiem *Tarantino 2004*], badanie *guardianTM3* dla produktu NovoEight, badania *Kids A-LONG* i *ASPIRE* dla produktu Elocta) lub badania na mieszanej populacji dzieci i dorosłych (Advate: badanie *Tarantino 2004* populacja mieszana [≥ 10 lat, mediana 18 lat], badania *guardianTM1* i *guardianTM2* dla produktu NovoEight, badanie *Wang 2018* dla produktu Elocta), przy czym opisywano tylko wyniki dla podgrupy osób < 18 roku życia – wyniki tych badań mają dodatkowo zmniejszoną wiarygodność ze względu na wykorzystanie danych dla podgrupy (mniejsza liczebność, inna populacja niż wyjściowo zakładana w protokole badań);
 - Ze względu na fakt, iż w populacji pacjentów włączonych do badań z zastosowaniem lonoctocogu alfa nie oceniano jakości życia, nie była możliwa ocena tego punktu w porównaniu do komparatorów (dla komparatorów nie włączano badań oceniających tylko jakość życia lub nie prezentowano wyników, jeśli były opisane w głównej publikacji);

- Poszczególne badania różniły się długością okresu obserwacji, który często był trudny do określenia. W niektórych badaniach podawano okres obserwacji w dniach/miesiącach/latach trwania badania, w innych podawano liczbę dni ekspozycji (EDs) chorych na lek, która ze względu na niejednorodne schematy podawania leku i możliwość ich modyfikacji uniemożliwiała dokładne oszacowanie czasu pozostawania w badaniu, w nielicznych badaniach podano dane na temat pacjentolat ekspozycji na lek. W badaniu *Stasyshyn 2017* dla produktu Afstyla okres obserwacji (mediana 5,6 miesiąca, ≥ 50 EDs) należał do jednego z krótszych – w badaniach podających dane na ten temat obserwacja trwała od 3-6 miesięcy do nawet ponad 4 lat. Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie w toku jest badanie kliniczne III fazy NCT02172950, będące fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień w populacji chorych na ciężką postać HA, badanie rozpoczęło się 13 października 2014 roku, a szacunkowo zakończy się w 2023 roku (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego w 2021 roku), planowany okres obserwacji wyniesie ≥ 100 EDs dla pacjentów PTPs (co odpowiada ok 5 latom obserwacji) i ≥ 50 EDs dla pacjentów PUPs (ok 5 lat).

15 Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, rFVIII-SC, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) jest III generacji rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, będącym pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, wykazującym wysokie powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją, co może wpływać na poprawę parametrów farmakokinetycznych lonoctocogu alfa, a także zmniejszać jego immunogenność i ryzyko rozwoju inhibitorów.

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną lonoctocogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII < 1% normy). Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Wykazano także lepszy profil farmakokinetyczny w porównaniu do octocogu alfa (Advate).

W porównaniu do innych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII co najmniej II generacji, finansowanych w Polsce w ramach programu lekowego, produkt Afstyła charakteryzuje się co najmniej porównywalną skutecznością kliniczną i profilem farmakokinetycznym oraz równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, przy potencjalnym niższym ryzyku rozwoju inhibitorów.

16 Załączniki

16.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 53. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego?^				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane?^				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji?^				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protoko-				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
tu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

^ ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

16.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.1.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- o rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- o odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- o uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedź. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 56. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <u>Komentarz:</u> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive litera-</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włą-

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>ture search strategy?</i>	podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	czonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%†
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiek-	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		tywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	
			nie-RCT
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>		syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się do RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 57. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych.

Al Salama 2017	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	NIE SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym, związanych w szczególności z: dla badań RCT: zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem dla badań bez randomizacji: czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	NIE DOTYCZY
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]	NIE DOTYCZY
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	NIE DOTYCZY
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	

16.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyla

- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2017; 15(4):636-644
- Mahlangu 2016** Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5):630-637

Lonoctocog alfa (Afstyla) vs octocog alfa (Advate)

- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kuhne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738

Octocog alfa, produkt leczniczy Advate

- Auerswald 2012** Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzmán-Becerra N, Dyck-Jones J, Ewenstein B, Abbuehl B. Experience of advate r8F-pfm in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia a. *Thromb Haemost* 2012; 107(6):1072-1082
- EPIC (Auerswald 2015)** Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K, Reiningger AJ, Oldenburg J, Male C, Andreeva T, Basharova E, Lebedev V, Becker B, Bobev D, Blatny J, Rageliene L, Janic D, Lopez MF, Badowska W, Brons P, Silva M, Shapiro A, Philipp CS, Woznica-Karczmarz I. The EPIC study: A lesson to learn. *Haemophilia* 2015; 21(5):622-628
- Blanchette 2008** Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warriar I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6(8):1319-1326
- Tarantino 2004** Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5):428-437
- Fischer 2011 (do Blanchette 2008 i Tarantino 2004)** Fischer K, Collins P, Bjorkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia* 2011; 17(3):433-438

Octocog alfa, produkt leczniczy Kogenate Bayer

- Barnes 2006** Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, Blanchette VS, Stain AM, Clark D, Hensmen C, Carcao M. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 2006; 12(SUPPL. 4):40-49

Giangrande 2002	Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). <i>Haemophilia</i> 2002; 8 Suppl 2:19-22
Kreuz 2005	Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, Gorina E, Larson PJ. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: Results of an international clinical investigation. <i>Thromb Haemost</i> 2005; 93(3):457-467
ReCARE (Li 2017)	Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2017; 33(7):1223-1230
JOS (Manco-Johnson 2007)	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. <i>N Engl J Med</i> 2007; 357(6):535-544
PAC (Zhao 2017)	Zhao Y, Xiao J, Yang R, Wu R, Hu Y, Beckmann H, Wu J, Hou Q, Sun J. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2017; 34(3):138-148

Simoctocog alfa, produkt leczniczy Nuwiq

GENA-03 (Klukowska 2016)	Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. <i>Haemophilia</i> 2016; 22, 232–239
GENA-13 (Klukowska 2018)	Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Bichler J, Jansen M, Dzhunova I, Liesner R J. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2018
NuProtect (Liesner 2018)	Liesner R J, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti M J, Borel-Derlon A, Carcao M, Chambost H, Chan A K C, Dubey L, Ducore J, Fouzia N A, Gattens M, Gruel Y, Guillet B, Kavardakova N, El Khorassani M, Klukowska A, Lambert T, Lohade S, Sigaud M, Turea V, Wu J K M, Vdovin V, Pavlova A, Jansen M, Belyanskaya L, Walter O, Knaub S, Neufeld E J. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. <i>Haemophilia</i> 2018; 24(2):211-220

Turoctocog alfa, produkt leczniczy NovoEight

guardianTM3 (Kulkarni 2013)	Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Rageliene L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. Results from a large multinational clinical trial (guardian3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. <i>Haemophilia</i> 2013; 19(5):698-705
guardianTM2 (Lentz 2016)	Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, Oldenburg J, Ozelo M, Recht M, Rosholm A, Savic A, Suzuki T, Tiede A, Santagostino E. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(5):e445-9
guardianTM1 (Lentz 2013)	Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult pa-

tients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19(5):691-697

guardianTM2
(Ozelo 2015)

Ozelo M, Misgav M, Abdul Karim F, Lentz SR, Martin-Salces M, Matytsina I, Saugstrup T, Santagostino E. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight®) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardian() 2 extension trial. *Haemophilia* 2015; 21(5):e436-9

Efmoroctocog alfa, produkt leczniczy Elocta

ASPIRE
(Nolan 2016)

Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(1):72-80

Wang 2018

Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018;00:1-6.

Kids A-LONG
(Young 2015)

Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977

16.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell JS, Gorina E, Kellermann E, Vosburgh E. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy—International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83(6):811-816

Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, Aledort L. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *LANCET* 1993; 342(8869):462-464

Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C, Carpenter SL, Davis JA, Guerrero MF, Kruse-Jarres R, Ragni MV, Witmer C, McCracken CE, Kempton CL. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(11):1980-1988

Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Adherence to clotting factors among persons with hemophilia A or B. 2015; 20(3):148-153

Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105(4):1109-1113

Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 78(5):1352-1356

Bacon CL, Singleton E, Brady B, White B, Nolan B, Gilmore RM, Ryan C, Keohane C, Jenkins PV, O'Donnell JS. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). *Haemophilia* 2011; 17(3):407-411

Barnes C, Rivard GE, Poon MC, Teitel J, Pai M, Kern M, Blanchette VS, Carcao M. Canadian multi-institutional survey of immune tolerance therapy (ITT) -- experience with the use of recombinant factor VIII for ITT. *Haemophilia* 2006; 12(1):1-6

Battle J, López MF, Brackmann HH, Gaillard S, Goudemand J, Humbert J, De Moerloose P, Maass E, Mauz-Körholz C, Sultan Y, Stieltjes N. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5(6):431-435

Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, Prigancova T, Horakova J, Machyniakova M, Cervenka J, Chandoga J, Bohmer D, Mistrik M. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(5):550-562

Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P,

Nieprawidłowa populacja – do badania włączano chorych w wieku 12-60 lat z ciężką postacią HA definiowaną jako aktywność czynnika VIII <2%, ale przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z ciężką postacią HA (aktywność czynnika VIII <1%), ale nie przedstawiono wyników w podgrupie dzieci, średnia wieku pacjentów z ciężką postacią HA wyniosła 35,0 lat (SD: 13,6) w ośrodkach europejskich i 18,4 lat (SD: 6,1) w ośrodkach amerykańskich

Nieprawidłowa interwencja – chorzy w trakcie badania otrzymywali produkty starszej generacji zawierające czynnik VIII (produkty o niskiej do pośredniej czystości; *non-viral-inactivated FVIII, heat-treated FVIII, cryoprecipitate*); żaden z chorych w trakcie badania nie otrzymał wysokoczyszczzonego produktu (*high-purity product*); dopiero po zakończeniu badania chorzy otrzymywali wysokoczyszczzone produkty, kiedy stały się dostępne

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena związku wyjściowych charakterystyk pacjentów, przestrzegania zaleceń dotyczących schematu leczenia profilaktycznego po wykonaniu ITI z ponownym rozwojem inhibitora

Nieprawidłowa interwencja – badanie miało na celu ocenę stosowania się do zaleceń lekarskich, była to retrospektywna obserwacyjna ocena chorych na HA i HB, o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, leczonych różnymi produktami zawierającymi FVIII (u chorych na HA: Advate, Helixate, Kogenate, Recombinate, ReFacto, Xyntja, Hemofil, Monclonate-P, Corifact) i FIX (u chorych na HB: (AlphaNine, MonoNine, Immunine, BeneFIX); wyniki podano dla całej populacji chorych na HA i HB, oraz z wyróżnieniem dla ciężkiego nasilenia choroby, bez względu na rodzaj stosowanego leku

Nieprawidłowa interwencja – wieloletnia ocena terapii, chorzy leczeni różnymi produktami zawierającymi czynnik VIII, głównie starszej generacji (o pośrednim stopniu oczyszczenia osocza), ale też wysokoczyszczonym (Octonativ-M, Monoclate P), a także produktami rekombinowanymi (Recombine, Kogenate), nie podano jednak ilu chorych otrzymywało rekombinowany czynnik VIII, nie przedstawiono dla nich oddzielnych wyników

Nieprawidłowa populacja – oceniana interwencja: Kogenate FS; do badania włączono chorych o medianie wieku 27 lat (zakres: 2-62), 10 pacjentów było w wieku <18 lat, ale nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie; włączono chorych na HA o aktywności czynnika VIII <15%, ciężką postacią choroby (aktywność czynnika VIII <1%) stwierdzono u 22 pacjentów, ale nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieprawidłowa populacja – większość włączonych chorych była w wieku ≥18 lat (62,3%), 89% chorych miało ciężką postacią HA, 3,5% umiarkowaną; nie przedstawiono wyników w docelowej populacji (<18 lat); ocena rozwoju inhibitora

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu nie podano dokładnie jaki preparat czynnika krzepnięcia VIII podawano pacjentom

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u 11 pacjentów w wieku od kilku miesięcy do 48 lat (2 pacjentów >18 lat), chorych na HA leczonych produktem Kogenate

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu nie podano dokładnie jaki preparat czynnika krzepnięcia VIII podawano pacjentom, wiadomo że stosowano produkty rekombinowane i osoczo pochodne; ocena rozwoju inhibitorów u chorych na ciężką postacią HA, 25-letnia obserwacja w Słowacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych – porównanie farmakokine-

- Fritsch S, Patrone L, Ewenstein BM, Collins PW. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4):730-736
- Blanchette P, Rivard G, Israels S, Robinson S, Ali K, Walker I, Stain AM, Blanchette V. A survey of factor prophylaxis in the Canadian haemophilia A population. *Haemophilia* 2004; 10(6):679-683
- Calvez T, Chambost H, D'Oiron R, Dalibard V, Demigie V, Doncarli A, Grue Y, Huguenin Y, Lutz P, Rothschild C, Vinciguerra C, Goudemand J. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica* 2018 ; 103 (1):179-189
- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, Heritier V, Milien V, Rothschild C, Roussel-Robert V, Vinciguerra C, Goudemand J. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014; 124(23):3398-3408
- Cannavò A, Valsecchi C, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR, Peyvandi F. Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A. *Blood* 2017; 129(10):1245-1250
- Carcao M, Shapiro A, Staber JM, Hwang N, Druzgal C, Lieuw K, Belletrutti M, Thornburg CD, Ahuja SP, Morales-Arias J, Dumont J, Miyasato G, Tsao E, Jain N, Pipe SW. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018
- Celkan T, Özdemir N. Reduced early prophylaxis of children with haemophilia in a developing country, Turkey. *Haemophilia* 2011; 17(5):e840-e841
- Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3):413-420
- Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014; 124(23):3389-3397
- Delumeau JC, Ikegawa C, Yokoyama C, Haupt V. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2008; 100(1):32-37
- Den Uijl I, Mause-Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens R, Fischer K. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia* 2009; 15(6):1215-1218
- Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, Nichols WL, Wilke JL. Continuous factor VIII infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates. *Haemophilia* 2002; 8(5):629-634
- Eckhardt CL, Loomans JJ, van Velzen AS, Peters M, Mause-Bunschoten EP, Schwaab R, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Siegmund B, Reitter-Pfoertner SE, van der Bom JG, Fijnvandraat K. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; tyki w trakcie terapii produktem Advate u chorych na HA w wieku 1-6 lat w porównaniu do chorych w wieku 10-65 lat, analiza na podstawie danych z 3 badań
- Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie przekrojowe opisujące schematy leczenia produktem Kogenate w Kanadzie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające występowania przeciwciał hamujących aktywność terapii VIII czynnikami krwi (ocena Advante, Factane oraz Kogenate); część chorych wykazywała obecność inhibitorów już w momencie otrzymania pierwszej infuzji danego produktu leczniczego; nie wszyscy pacjenci rozpoczęli rutynową profilaktykę w okresie 50 EDs
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla poszczególnych produktów leczniczych; ocena wpływu rodzaju zastosowanego jako pierwszy preparatu rFVIII na ryzyko rozwoju inhibitorów związanego ze stosowaniem różnych rFVIII (Recombinate, Bioclote, Kogenate, Helixate, ReFacto, Kogenate FS/Bayer, Helixate NexGen, Advate, ReFacto AF, Xyntha poza UE) u chorych na ciężką postać HA, wcześniej nieleczonych
- Nieprawidłowa interwencja – mieszana interwencja – dodatkowa analiza do badania RCT SIPPET, NCT01064284 porównujące terapię rekombinowanymi czynnikami VIII (Recombinate, Kogenate FS, Advate, ReFacto AF) z terapią czynnikami osoczopochodnymi VIII (Alphanate, Fanhdi, Emoclot, Factane); wyniki łącznie dla grup, nie wyróżniano wyników oddzielnie dla poszczególnych leków; ocena występowania inhibitorów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) za pomocą produktu Elocta u dzieci chorych na ciężką postać HA
- Nieprawidłowy rodzaj badania – seria przypadków – badanie oceniające różne rekombinowane FVIII (Recombinate, Kogenate FS, PFVIII Recombinate) u 10 chorych na HA i 3 chorych na HB (inne produkty); przedstawiono wyniki oddzielnie dla każdego pacjenta (ocena rozwoju inhibitorów, ocena umiejscowienia epizodów krwawień)
- Opracowanie wtórne – wtórne przedstawienie wyników z dwóch badań klinicznych, badania Tarantino 2004 (chorzy w wieku 10-65 lat) i badania w populacji dzieci, na podstawie doniesienia konferencyjnego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak możliwości rozróżnienia leczenia profilaktycznego i doraźnego, autorzy jedynie zaznaczyli że różnice w preferencji wrażliwości profilaktyki na przestrzeni lat oraz między ośrodkami mogły wpływać na wyniki
- Nieprawidłowa populacja – produkt Kogenate stosowany w populacji pacjentów o średnim wieku 23,7 lat; nie podano oddzielnych wyników dla podgrupy dzieci
- Nieprawidłowa populacja – produkt Advate podawano chorym na HA w ramach profilaktyki lub na żądanie, mediana wieku w tych grupach wynosiła odpowiednio 21 (zakres: 12-39) i 39 (zakres: 19-59), nie przedstawiono wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)
- Nieprawidłowa interwencja – ocena okołozabiegowego podania FVIII; w badaniu oceniano 28 chorych na HA, w tym 12 w wieku <18 lat; 23 chorym podawano rFVIII (Recombinate, Kogenate), a 5 chorym monoklonalny, antyhemofilowy czynnik VIII (Hemofil M); przedstawiono oddzielnie wyniki oceny dla każdego pacjenta, jednak nie podano informacji o stosowanym leku dla każdego z pacjentów, w związku z czym ocena konkretnego leku jest niemożliwa do zaprezentowania
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu uczestniczyli chorzy na nieciężką postać HA; retrospektywna ocena związku pomiędzy rozwojem inhibitora a śmiertelnością

13(7):1217-1225

Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FW, van der Meer FJ, Fijnvandraat K. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol* 2012; 157(6):747-752

Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(5):485-493

Epstein J, Xiong Y, Woo P, Li-McLeod J, Spotts G. Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients. *Haemophilia* 2012; 18(2):187-192

Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillcrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-1236

Fischer K, Iorio A, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Gilman EA, Hollingsworth R, Makris M. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. *Thromb Haemost* 2015; 114(4):670-675

Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, Claeysens S, Potard V, Faradj A, Peynet J, Costagliola D. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: Results from the French haemophilia cohort. *Br J Haematol* 2002; 116(2):383-389

Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, Lentz SR, Nemes L, Poulsen LH, Santagostino E, You CW, Clausen WH, Jonsson PG, Oldenburg J. Clinical evaluation of glyco-PEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 117(2):252-261

Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, Al Zobeie A, Mehadzic S, Nefyodova L, Brunn M, Tueckmantel C, Meddeb B. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in Haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: A non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia* 2015; 21(3):e167-e175

Gouw SC, Van Den Berg HM, Le Cessie S, Van Der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: A multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5(7):1383-1390

Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4693-4697

Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, Piseddu G, Schiavoni M, Pignoloni P, Mannucci PM, Bernasconi S, Brito D, Castaman G, Coppola A, Di Minno G, Gamba G, Iannaccaro PG, Landolfi R, Perja MM, Prieto M, Santagostino E, Schinco PC, Villar A. Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia* 2007; 13(4):373-379

Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci P. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 2004; 126(3):398-404

Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, Santagostino E, Sathar J, Takedani H, Takemoto CM, Negrier C. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; (no pagination)

Nieodpowiednia populacja – dorośli chorzy – mediana wieku 54 lata (IQR: 40; 59)

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu stosowano osoczipochodny czynnik VIII (pdFVIII)

Nieprawidłowy rodzaj badania – retrospektywna ocena różnic w rocznym zużyciu różnych produktów czynnika krzepnięcia VIII u chorych na HA

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu podawano pacjentom rekombinowany czynnik VIII (rFVIII), produkty Advate, Helixate FS, Kogenate FS (informacja z clinicaltrials.gov), ale nie podano informacji ilu chorych dostało który lek, ani nie przedstawiono wyników oddzielnie dla poszczególnych leków; badanie CHPS (Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study)

Nieprawidłowa populacja – włączano chorych na nie-ciężką postać HA lub HB (*non-severe* HA, HB), mediana wieku 35,3 lat (IQR: 9,3; 67,9); badanie EUHASS

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy na HA otrzymywali różne produkty (Kogenate, Recombinate, Helixate, Bioclate), nie przedstawiono osobnych wyników dla poszczególnych leków

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano produkt N8-GP u chorych na ciężką postać HA, których średnia wieku wyniosła 31,1 lat (SD: 12,6)

Nieprawidłowa populacja – w badaniu 24,2% chorych było w wieku >18 lat; ciężką postać choroby (rozumianą jako FVIII:C ≤2%) miało 79,6% chorych (w tym 22,0% FVIII:C 1-2%); brak wyników w podgrupie dzieci z ciężką postacią HA

Nieprawidłowa interwencja – publikacja prezentuje łączne dane pacjentów z różnych badań rejestracyjnych, dotyczących produktów Kogenate, Kogenate Bayer, Recombinate, ReFacto; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla poszczególnych leków
Brak poszukiwanych punktów końcowych – mieszane wyniki dla profilaktyki i leczenia doraźnego, tylko około 58% rozpoczęło regularną profilaktykę w okresie 50EDs; badanie CANAL

Nieprawidłowa interwencja – chorym podawano produkt Fanhdi – kompleks VWF/FVIII

Nieprawidłowa interwencja – chorzy otrzymywali produkt ReFacto

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano produkt N8-GP u chorych na ciężką postać HA, których mediana wieku wyniosła 36,5 lat (zakres: 15-66)

Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Collins PW. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015; 21(2):219-226

Hazendonk HC, van Moort I, Fijnvandraat K, Kruij MJ, Laros-van Gorkom BA, van der Meer FJ, Meijer K, Peters M, Schutgens RE, Zwaan CM, Driessens MH, Polinder S, Leebeek FW, Mathot RA, Cnossen MH. The "OPTI-CLOT" trial. A randomised controlled trial on periOperative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor concentrate in haemophilia A. *Thromb Haemost* 2015; 114(3):639-644

Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Laferriere N, Van Neste C, Jarock C, Wu J, McLimont M, Feldman B. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost* 2013; 11(3):460-466

Jimenez-Yuste V, Lejniece S, Klamroth R, Suzuki T, Santagostino E, Karim FA, Saugstrup T, Moss J. The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa (NovoEight®), in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(3):370-379

Karimi M, Eshghi P, Safarpour M, Haghanah S, Meshksar A, Zahedi Z, Habibpanah B. Modified primary prophylaxis in previously untreated patients with severe hemophilia A in Iran. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2018; 40(3):188-191

Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12):2576-2581

Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, Oldenburg J, Spotts G, Steinitz-Trost K, Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in Haemophilia A outcome Database) study. *Haemophilia* 2018; 24(1):85-96

Klamroth R, Miesbach W, Staritz P. Prospective evaluation of treatment regimens, efficacy and safety of a recombinant factor VIII concentrate in haemophilia A: the German Effekt study. *Haemophilia* 2016; 22(5):684-691

Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126(9):1078-1085

Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Sagner IM, Ehrenforth S, Klingebiel T. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3):285-290

Kurth MA, Dimichele D, Sexauer C, Sanders JM, Torres M, Zappa SC, Ragni M, Leonard N. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14(1):50-55

Lebreton A, Lapalud P, Chambost H, Biron-Andreani C, Morange PE, Combescure C, Marques-Verdier A, Berger C, Schved JF, Granier C, Lavigne-Lissalde G. Prevalence and epitope specificity of non-neutralising antibodies in a large cohort of haemophilia A patients without inhibitors. *Thromb Haemost* 2011; 105(6):954-961

Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, van den Berg M, Chambost H, Claeysens S, van Geet C, Glomstein A, Hann I, Hill F, Kobelt R, Kreuz W, Mancuso G, Muntean W, Petrini P, Rosado L, Scheibel E,

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu ocenianą interwencję stanowił produkt ReFacto-AF

Nieprawidłowy rodzaj badania – opis badania RCT OPTI-CLOT mającego na celu ocenę nowego schematu okołoperacyjnego podawania koncentratu zawierającego FVIII, w porównaniu do standardowego protokołu leczenia

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu podawano pacjentom rekombinowany czynnik VIII (rFVIII), produkty Advate, Helixate FS, Kogenate FS (informacja z clinicaltrials.gov), ale nie podano informacji ilu chorych dostało który lek, ani nie przedstawiono wyników oddzielnie dla poszczególnych leków; badanie CHPS (*Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study*)

Nieprawidłowy rodzaj badania – pooled data z 6 badań, ocena farmakokinetyki po podaniu jednej dawki leku NovoEight

Nieodpowiednia interwencja - preparat Kogenate podawany początkowo raz na tydzień w niskiej dawce 25 IU/kg, dopasowywanej następnie indywidualnie; celem badania była ocena schematu profilaktyki z niską początkową dawką

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu uczestniczyli chorzy na HA o średniej wieku wynoszącej 18,5 lat; 68,6% chorych miało ciężką postać choroby, 17,7% – umiarkowaną, a 13,7% – łagodną; chorym podawano różne produkty rFVIII (Recombinate, Helixate, Kogenate, Monoclonate); wyniki przedstawiono ogółem i w podgrupach: w populacji pacjentów 2-14 lat, u chorych z ciężką lub umiarkowaną postacią HA, a także dla poszczególnych leków (referencyjny Recombinate), jednak brak jest wyników w podgrupie spełniającej wszystkie kryteria (dzieci z ciężką postacią HA leczone Recombinate)

Nieodpowiednia populacja – włączono chorych w wieku 0-78 lat – brak wyników w podgrupie <18 lat

Nieprawidłowa populacja – spośród 215 chorych na HA ocenianych w badaniu, mniej niż 18 lat miało 37,2% pacjentów; ciężką postać HA stwierdzono u 67,4% pacjentów; nie przedstawiono wyników w podgrupie dzieci z ciężką postacią choroby

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu pilotażowym stosowano ruriococog alfa pegol (BAX 855); mediana wieku ocenianej populacji wyniosła 29 lat (zakres: 12-58); w badaniu oceniającym farmakokinetykę ruriococog alfa pegol porównywano z Advate, ale w tej fazie uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, mediana 29 (zakres: 18-60) lat

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy otrzymywali różne produkty (Humate, Beriate, Haemocin SDH, Profilate, Immunate, Monoclate, Kogenate, Recombinate, Refacto), nie przedstawiono osobnych wyników dla poszczególnych leków

Nieprawidłowa interwencja – koncentrat zawierający FVIII/VWF, produkty: Alphanate, Alphanate SD/HT, Koate, Koate DVI, Profilate

Nieprawidłowa populacja – średni wiek włączonych pacjentów wynosił 26 lat (zakres: 1-85), u pacjentów z ciężką postacią HA średnia wieku wyniosła 23 lata (zakres: 1-68); nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z ciężką postacią HA w wieku <18 lat

Nieprawidłowy rodzaj badania – opis sposobów leczenia hemofilii u dzieci w 20 ośrodkach europejskich na terenie 16 krajów; opis modeli terapeutycznych, brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Siimes M, Smith O, Tusell J. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6(6):619-624

Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – A long-term follow-up. *J INTERN MED* (GBR) 1997; 241(5):395-400

Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz L, Hurst D. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: Final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost* 2004; 2(4):574-583

Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, Warrier I, Pfaffman L, Aledort LM, Forster A, Harrison J, Pearce JM, Ragni M, Miller B, Carfagna E, Andes WA, Kulkarni R, Zimmerman R, Huth-Kuhne A, Mannucci PM, Gringeri A. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A – Safety, efficacy, and development of inhibitors. *NEW ENGL J MED* 1993; 328(7):453-459

Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(1):38-49

Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3):317-325

Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, Nogami K, Young G, Cristiano LM, Dong Y, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2016; 116(1):1-8

Manco-Johnson M J , Lundin B , Funk S , Peterfy C , Raunig D , Werk M , Kempton C L , Reding M T , Goranov S , Gercheva L , Rusen L , Uscatescu V , Pierdominici M , Engelen S , Pocoski J , Walker D , Hong W .

Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial . *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 (11):2115 -2124

Mannucci PM, Brettler DB, Aledort LM, Lusher JM, Abildgaard CF, Schwartz RS, Hurst D. Immune status of human immunodeficiency virus seropositive and seronegative hemophiliacs infused for 3.5 years with recombinant factor VIII. *BLOOD* 1994; 83(7):1958-1962

Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 5:65-68

Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, Santagostino E, Tiede A, Viuff D. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)—an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17(6):854-859

Mathias M, Liesner R, Hann I, Khair K. Immune tolerance in children with factors VIII and IX inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia* 2005; 11(4):340-345

Mausser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, Bongers M, Twijnstra M, Roosendaal G, Fischer K, Van Den Berg HM. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7(4):364-368

Nieprawidłowa interwencja – wieloletnia ocena terapii, chorzy leczeni różnymi produktami zawierającymi czynnik VIII, głównie starszej generacji (o pośrednim stopniu oczyszczenia osocza), ale też wysokooczyszczonym (Octonativ-M, Monoclate), a także produktami rekombinowanymi (Recombinat, Kogenate), nie podano jednak ilu chorych otrzymywało rekombinowany czynnik VIII, nie przedstawiono dla nich oddzielnych wyników

Nieprawidłowa populacja – w badaniu 63,7% chorych miało ciężką postać choroby (rozumianą jako FVIII:C <2%), mediana wieku w tej podgrupie wyniosła 0,8 lat (zakres: 0,0-26,7 lat); nie podano ilu chorych miało ciężką postać HA definiowaną jako FVIII:C ≤1%, ani ilu chorych w danej podgrupie miało <18 lat, brak wyników dla takich pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie wyróżniono wyników dla pacjentów z ciężką postacią choroby, ocena rozwoju inhibitorów u chorych na HA, 62% miało umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby (FVIII:C <2%), 19% – umiarkowane nasilenie (FVIII:C 2%-5%), 19% – łagodne nasilenie (FVIII:C >5%)

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy otrzymywali produkt ReFacto

Nieprawidłowa populacja – mediana wieku pacjentów w poszczególnych ramionach badania wynosiła 29 (zakres: 12-65), 31,5 (zakres: 18-59) i 34 (zakres: 13-62); brak oddzielnych wyników w podgrupie dzieci

Nieprawidłowa populacja – ocena okołooperacyjnego podania produktu Elocta, na podstawie danych z badań ALONG, Kids A-LONG i ASPIRE; w badaniu dane dotyczące poważnych zabiegów medycznych dotyczą wyłącznie dorosłych, natomiast mało inwazyjne zabiegi medyczne wykonywane były w populacji dzieci i dorosłych, ale nie wyróżniono wyników oddzielnie dla podgrupy dzieci

Nieodpowiednia populacja - badanie opisuje chorych na hemofilie w różnym wieku (dzieci oraz dorosłych), brak osobnych wyników dla dzieci

Nieprawidłowa populacja – nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów <18 lat; chorzy na ciężką hemofilie A, HIV-dodatni i HIV-ujemni; mediana wieku osób HIV-dodatnich wynosiła 22 lata (zakres: 1-72), a HIV-ujemnych 25 lat (zakres: 8-50); głównie ocena zmian liczby komórek CD4 i CD8 oraz ocena bezpieczeństwa
Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki planowanego badania SIPPET

Nieprawidłowa populacja – średni wiek włączonych pacjentów wynosił 24 (SD: 7,9) lata, zakres: 13-54 lata; nie przedstawiono osobnych danych dla dzieci

Nieprawidłowa interwencja – chorzy otrzymywali różne produkty zawierające FVIII (Kogenate, Benefix, ReFacto, Koate HP, Innovate, Replenate, Monoclate P, Alphanate; produkt Kogenate otrzymywało tylko 4 pacjentów), nie przedstawiono oddzielnych wyników dla każdego z leków

Nieprawidłowa interwencja – badanie w populacji 81 dzieci z ciężką postacią hemofilii A; porównanie dwóch grup wyróżnionych na podstawie stopnia oczyszczenia stosowanego produktu: 22 chorzy otrzymywało produkt wysokooczyszczony (oczyszczany monoklonalnie

- Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul Karim F, Kavakli K, Khodaie M, Staber J, Stasyshyn O, Yee DL, Rageliene L. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 117(9):1705-1713
- Mizoguchi Y, Furue A, Kagawa R, Chijimatsu I, Tomioka K, Shimomura M, Imanaka Y, Nishimura S, Saito S, Miki M, Ono A, Konishi N, Kawaguchi H, Kobayashi M. Early eradication of factor VIII inhibitor in patients with congenital hemophilia A by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin. *Int J Hematol* 2016; 103(4):473-477
- Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005; 11(2):79-83
- Mulcahy R, Walsh M, Scully MF. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia* 2005; 11(3):208-215
- Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Roman MT, Osman D, Liesner R, Engl W, Sharkhawy M, Abbuehl BE. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 23(2):238-246
- Musso R, Santagostino E, Faradji A, Iorio A, van der Meer J, Ingerslev J, Lambert T, Maas-Enriquez M, Gorina E. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: Experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008; 99(1):52-58
- Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, Maahs J, Chong Y, Blades T, Shapiro A. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: Experience of two US centres. *Haemophilia* 2015; 21(3):365-373
- Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, Pabinger I, Tarantino M, Retzios A, Schroth P, Ewenstein B. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost* 2008; 100(2):217-223
- Nogami K, Takedani H, Shima M, Yoshioka A, Matsushita T, Takamatsu J, Taki M, Fukutake K, Uchikawa H, Takagi H, Arai M, Engl W, Shirahata A. Perioperative safety and hemostatic efficacy of Advate(R) in patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 2018; 108(1):22-29
- Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, Higasa S, Sato T, Sakai M, Arai M, Uchikawa H, Engl W, Abbuehl B, Konkle BA. Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. *Int J Hematol* 2017; 106(5):704-710
- Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, Gajek H, Spotts G, Ewenstein B. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010; 16(6):866-877
- Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E, Winding B, Dumont J, Jain N. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia* 2018; 24(1):77-84
- Ozelo M, Chowdary P, Regnault A, Busk AK. Impact of severe haemophilia A on patients' health status: results from the guardian() 1 clinical trial of turoctocog alfa (NovoEight®). *Haemophilia* 2015; 21(4):451-457
- lub rekombinowany, wśród rekombinowanych FVIII były Recombinate, Kogenate, Helixate i ReFacto), nie podano ilu chorych otrzymywało który produkt, nie przedstawiono również oddzielnie wyników dla poszczególnych leków; w drugiej grupie stosowano produkty nisko- i pośrednio oczyszczone
- Nieprawidłowa interwencja – turoctocog alfa pegol, N8-GP, glycoPEGylated rFVIII
- Nieprawidłowa interwencja – chorzy leczeni rFVIII, nie podano jednak którym produktem (brak możliwości zidentyfikowania leku)
- Nieprawidłowa interwencja – w publikacji podano jedynie, że chorzy otrzymywali FVIII, rekombinowany lub osoczopochodny; nie podano nazw handlowych stosowanych produktów
- Nieprawidłowa populacja – średnia wieku włączonych pacjentów wynosiła 36,1 lat, brak wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)
- Nieprawidłowa interwencja – FVIII-rurioctocog alfa pegol, BAX 855 (polyethylene glycol (peg)-ylated FVIII, based on full-length recombinant FVIII Advate)
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu uczestniczyli chorzy na HA o średnim wieku wynoszącym 23,6 lat (zakres: < 0,1-71 lat; 42% chorych w wieku < 18 lat); u 89,5% choroba miała ciężką postać (FVIII <1% wartości prawidłowej), u 10% – umiarkowaną (1%-2%), u 0,5% łagodną postać (>2%), stosowany lek: Kogenate FS
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o rodzaju stosowanego leku zawierającego FVIII
- Nieprawidłowa populacja – nie przedstawiono osobnych wyników dla podgrupy dzieci (docelowa populacja), większość pacjentów (84,7%) w wieku > 16 lat; stosowany lek: Advate
- Nieodpowiednia populacja - badanie opisuje chorych na hemofilie w różnym wieku (dzieci oraz dorosłych), brak osobnych wyników dla dzieci
- Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano ruricoctog alfa pegol (BAX 855)
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu 59,6% pacjentów było w wieku ≥16 lat; ciężką postać HA miało 70,2% pacjentów, umiarkowanie ciężką 16,5%, umiarkowaną 11,5%, a łagodną 1,7%; brak wyników w podgrupie <18 lat z ciężką postacią choroby
- Nieodpowiednia populacja – analiza post-hoc do badań ALONG i ASPIRE; analiza w populacji chorych, którzy ukończyli fazy wydłużone tych badań; wiek osób badanych: dorośli i nastolatki, średnia wieku 31,6 lat (SD: 11,9) i 32,3 lat (SD: 12,8) – brak wyników w podgrupie <18 lat
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu ciężkiej postaci HA na jakość życia pacjentów leczonych produktem NovoEight; analiza post-hoc do badania guardianTM1, NCT00840086 – w badaniach dla produktu Afstyła nie prezentowano takiej analizy

- Panicker J, Warriner I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9(3):272-278
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manghani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzalez AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Arellano SV, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New Engl J Med* 2016; 374(21):2054-2064
- Pollmann H, Klamroth R, Vidovic N, Kriukov AY, Epstein J, Abraham I, Spotts G, Oldenburg J. Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: a subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study. *Ann Hematol* 2013; 92(5):689-698
- Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, Enriquez MM, Schwartz L, Ingerslev J. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients: A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost* 2012; 108(5):913-922
- Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, Soni A, Luk A, Stass H, Gorina E. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008; 6(2):277-283
- Prelog T, Dolničar MB, Kitanovski L. Low-dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Blood Transfusion* 2016; 14(5):474-480
- Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G, Kerlin BA, Tsao E, Allen G. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia* 2017; 23(1):e39-e42
- Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(6):747-755
- Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, Mannucci P, Hay C, Abshire T, O'Brien A, Hayward B, Udata C, Roth DA, Arkin S. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: Demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15(4):869-880
- Rocino A, Papa ML, Salerno E, Capasso F, Miraglia E, de Biasi R. Immune tolerance induction in haemophilia a patients with high-responding inhibitors to factor VIII: Experience at a single institution. *Haemophilia* 2001; 7(1):33-38
- Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006; 91(4):558-561
- Rothschild C, Scharrer I, Brackmann HH, Stieltjes N, Vicariot M, Torchet MF, Effenberger W. European data of a clinical trial with a sucrose formulated recombinant factor VIII in previously treated haemophilia A patients. *Haemophilia* 2002; 8 Suppl 2:10-14
- Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, Teitel J, Carcao M, Hensman C, Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy otrzymywali różne produkty – chorzy z HA otrzymywali Recombinate lub Kogenate, a chorzy z HB Benefix; brak oddzielnych wyników
- Nieprawidłowa interwencja – mieszana interwencja – badanie RCT SIPPET, NCT01064284 porównujące terapię rekombinowanymi czynnikami VIII (Recombineate, Kogenate FS, Advate, ReFacto AF) z terapią czynnikami osoczopochodnymi VIII (Alphanate, Fanhdi, Emoclot, Factane); wyniki łącznie dla grup, nie wyróżniano wyników oddzielnie dla poszczególnych leków; ocena występowania inhibitorów
- Nieprawidłowa populacja – większość pacjentów w wieku ≥ 16 lat (76,3%), 69,1% chorych miało ciężką postać HA, 11,8% – umiarkowanie ciężką; brak osobnych wyników dla młodszych pacjentów z ciężką postacią choroby
- Nieprawidłowa populacja – średni wiek włączonych pacjentów leczonych Kogenate FS wynosił 34,4 (SD: 12,9) lat, mediana 30,5 (zakres: 13-64) lat; brak wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu uczestniczyli chorzy na ciężką postać HA o średnim wieku w zależności od grupy 19,1-27,8 lat
- Nieprawidłowa interwencja – brak możliwości zidentyfikowania jaki lek był podawany chorym na HA; mediana wieku ocenianych chorych 26,9 lat (zakres: 10 dni do 67 lat), nie przedstawiono wyników w podgrupie dzieci
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badań *Kids A-LONG* i *A-LONG*, ocena związku pomiędzy częstością krwawień a poziomem aktywności fizycznej – w badaniach dla produktu Afstyla nie prezentowano takiej analizy
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki planowanego badania INHIBIT
- Nieprawidłowa populacja – publikacja przedstawiała wyniki dwóch badań przeprowadzonych w populacji chorych na ciężką postać HA o medianie wieku 24 (zakres: 12-60) i 19 (zakres: 7-70), większość pacjentów w wieku ≥ 16 lat (81,9% i 59,1%); brak oddzielnych wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)
- Nieprawidłowa interwencja – badanie w populacji 81 dzieci z ciężką postacią hemofilii A; w badaniu oceniano protokół ITI (*Immune tolerance induction*) – chorym podawano następujące produkty: Hemofil M, Recombinate i Kogenate; nie podano ilu chorych leczono którym lekiem, nie przedstawiono również oddzielnych wyników dla poszczególnych leków
- Nieprawidłowa interwencja – badanie w populacji 26 dzieci z hemofilią A, u których po pierwszym podaniu rFVIII pojawiły się inhibitory; w badaniu oceniano protokół ITI (*Immune tolerance induction*) – chorym podawano następujące produkty: Kogenate, Recombinate, ReFacto w indywidualnym dawkowaniu; wyniki przedstawiono w tabeli oddzielnie dla każdego pacjenta
- Nieprawidłowa populacja – średni wiek włączonych pacjentów wynosił 35,1 (zakres: 12-59), stosowana interwencja: Kogenate, nie przedstawiono wyników w populacji docelowej (<18 lat)
- Nieprawidłowa populacja – produkt Kogenate stosowany w populacji

- Walker I. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008; 14(2):281-286
- Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia* 2014; 20(4):527-534
- Santagostino E, Lentz SR, Misgav M, Brand B, Chowdary P, Savic A, Kilinc Y, Amit Y, Amendola A, Solimeno LP, Saugstrup T, Matytsina I. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian clinical trials. *Haemophilia* 2015; 21(1):34-40
- Scharrer I. Experience with KOGENATE Bayer in surgical procedures. *Haemophilia* 2002; 8 Suppl 2:15-18
- Seremetis S, Lusher JM, Abildgaard CF, Kasper CK, Allred R, Hurst D. Human recombinant DNA-derived antihaemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: Conclusions of a 5-year study of home therapy. *Haemophilia* 1999; 5(1):9-16
- Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, Collins PW, Hay CR, Schroth P, Casey K, Patrone L, Ehrlich H, Ewenstein BM. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9(3):273-283
- Shapiro AD, Schoenig-Diesing C, Silvati-Fidell L, Wong WY, Romanov V. Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) in haemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21(6):791-798
- Shi J, Zhao Y, Wu J, Sun J, Wang L, Yang R. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII product for the treatment of previously treated patients with haemophilia A in China. *Haemophilia* 2007; 13(4):351-356
- Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shima M, Yoshioka A. Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A. *Int J Hematol* 2000; 72(1):101-107
- Tagariello G, Iorio A, Matino D, Belvini D, Salviato R, Sartori R, Radossi P. High rate of spontaneous inhibitor clearance during the long term observation study of a single cohort of 524 haemophilia A patients not undergoing immunotolerance. *J Hematol Oncol* 2013; 6:63
- Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X, Luke K-H, Poon M-C. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: A multi-centre pilot study in China. *Haemophilia* 2013; 19(1):27-34
- ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, Santagostino E, Yuste VJ, van den Berg HM, van der Bom JG. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: A tool for clinical practice. *J Thromb Haemost* 2008; 6(12):2048-2054
- Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, Rea C, chorych na HA o średnim wieku 16,8 lat (zakres: 0,9-40,8 lat), 89% chorych miało ciężką postać choroby, 8% – umiarkowaną, pozostałe 3% – łagodną lub nie oznaczoną; nie podano oddzielnych wyników dla podgrupy dzieci
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu leczenia produktem NovoEight na jakość życia pacjentów (kwestionariusz HAEMO-QOL); analiza post-hoc do badań guardianTM1 i guardianTM3, NCT01138501 i NCT00840086 – w badaniach dla produktu Afstyla nie prezentowano takiej analizy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu NovoEight w trakcie zabiegów chirurgicznych u pacjentów z HA – na podstawie wyników badań klinicznych guardianTM, w czasie których wykonano 41 zabiegów medycznych, w tym 15 poważnych (u 13 chorych); wyniki opisano łącznie dla wszystkich chorych, bez względu na wiek
- Nieprawidłowa populacja – ocena okołoperacyjnego podania produktu Kogenate FS u pacjentów wcześniej leczonych (PTP), wcześniej nieleczonych (PUP) lub minimalnie leczonych (MTP) z ciężką postacią HA (aktywność czynnika VIII <2% normy); podgrupa chorych PTP była w wieku 12-60 lat i nie podano wyników dla pacjentów <18 lat; podgrupa chorych PUP/MTP była w wieku <4 lat (7 pacjentów), ale nie podano ilu chorych miało ciężką postać choroby definiowaną jako aktywność czynnika VIII <1% normy
- Nieprawidłowa populacja – chorzy na ciężką hemofilię A, HIV-dodatni i HIV-ujemni; mediana wieku w momencie włączenia do badania wyniosła 25 lat (zakres: 1-72), 9 chorych w wieku ≤6 lat; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów <18 lat (tylko dla podgrupy chorych HIV-ujemnych w wieku <6 lat podano wyniki oceny liczby komórek CD4); głównie ocena zmian liczby komórek CD4 i CD8 oraz ocena bezpieczeństwa
- Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Advate na podstawie danych z 6 badań klinicznych (zintegrowana analiza); nie przedstawiono danych z pojedynczych badań dotyczących istotnych w ocenie klinicznej wyników oceny skuteczności lub bezpieczeństwa leku (których nie opublikowano w ramach poszczególnych badań)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena bezpieczeństwa produktu Kogenate FS (rAHF-PFM) na podstawie danych z 12 badań interwencyjnych obejmujących >10 lat obserwacji, mediana wieku ocenianej populacji wyniosła 18,7 lat
- Nieprawidłowa populacja – ocena produktu Kogenate w populacji chorych o średnim wieku 26,7 lat, nie przedstawiono oddzielnych wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena 5 pacjentów o średniej wieku wynoszącej 32 lata (zakres: 15-43)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena szybkości spontanicznego klirensu inhibitora bez leczenia mającego na celu uzyskanie immunotolerancji (ITI)
- Nieprawidłowa interwencja – ocena małej dawki produktu Kogenate FS (10 IU/kg 2xtydz.); badanie pilotażowe podzielone na 2 etapy: 8-tyg. obserwacji, w czasie której podawano leczenie „na żądanie” (produkty osoczo pochodne) i 6-12 tyg. wtórnej profilaktyki (Kogenate FS, finansowane przez firmę Bayer tylko do podań profilaktycznych), leczenie „na żądanie” w trakcie obserwacji i profilaktyki nie było finansowane przez sponsora, więc (jako tańszą, ale skuteczną opcję) podawano produkty osoczo pochodne (pdFVIII, Green Cross)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie mające na celu stworzenie punktacji umożliwiającej wyróżnienie istotnych czynników ryzyka rozwoju inhibitora czynnika krzepnięcia VIII w populacji wcześniej nieleczonych chorych na HA z ciężką postacią choroby
- Nieprawidłowa interwencja – w badaniu stosowano produkt N8-GP

- Knobe K, Viuff D. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4):670-678
- Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3):359-367
- Valentino LA, Recht M, Dipaola J, Shapiro AD, Pipe SW, Ewing N, Urgo J, Bullock T, Simmons M, Deguzman C. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15(3):718-726
- Valentino LA, Reyes CM, Ewenstein B, Guzman-Becerra N, Wong WY, Schoenig-Diesing C, Romanov V. ADVATE prophylaxis: post hoc analysis of joint bleeding episodes. *Haemophilia* 2014; 20(5):630-638
- van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, Peters M, Rangarajan S, Mancuso ME, Smiers FJ, Khair K, Petrini P, Jimenez-Yuste V, Hay CR, van der Bom JG, Yee TT, Fijnvandraat K. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost* 2015; 114(1):46-55
- Vdoun VV, Andreeva TA, Chernoua TA, Perina FG, Shiller EEM, Svirin PV, Maas Enriquez M, Rauchensteiner S. Prophylaxis with once, twice or three-times weekly dosing of rFVIII-FS Prevents joint bleeds in a previously treated pediatric population with moderate/severe hemophilia A. *J Coagul Disord* 2011; 3(1):1-8
- Vepsalainen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, Lahteenmaki P, Mottonen M, Riikonen P. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. *Haemophilia* 2016; 22(5):721-729
- Vezina C, Carcao M, Infante-Rivard C, Lillicrap D, Stain AM, Paradis E, Teitel J, Rivard GE. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia* 2014; 20(6):771-776
- Vidovic N, Musso R, Klamroth R, Enriquez MM, Achilles K. Postmarketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia* 2010; 16(1):66-71
- Wu R, Luke K-H, Poon M-C, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: A pilot study in China. *Haemophilia* 2011; 17(1):70-74
- Wu R, Sun J, Xiao J, Liu Y, Xue F, Wang H, Tang L, Zhao Y, Li K, Yang R, Hu Y, Luke K-H, Poon M-C, Blanchette VS, Usuba K, Young NL. A prospective study of health-related quality of life of boys with severe (turoctocog alfa; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark); włączono chorych o średnim wieku 36,5 (zakres: 20-60) lat
- Nieprawidłowa populacja – jedyne wyniki w docelowej populacji (<18 lat) dotyczą oceny farmakokinetyki w podgrupie 6 chorych w wieku <14 lat; pozostałe wyniki prezentowane są w populacji ogólnej (mediana wieku 26 lat (zakres: 7-59), 9 pacjentów (12,3%) w wieku 7 do <16 lat), bez względu na wiek chorych; stosowana interwencja – Advate: porównanie standardowej profilaktyki (20-40 IU/kg co 48±6 h IV) ze schematem „PK tailored” (20-80 IU/kg co 72±6 h IV, dawkowanie ustalone oddzielnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników farmakokinetyki)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena ITI (*Immune tolerance induction*) za pomocą leku Advate u 12 dzieci chorych na HA, u których rozwinęły się inhibitory; przedstawiono szacunkową ocenę bezpieczeństwa terapii (nie stwierdzono żadnych AEs, w tym wirusowych)
- Nieprawidłowa populacja – analiza post-hoc do badania NCT00243386; ocena krwawienia do stawów; brak wyników w docelowej populacji chorych (<18 lat) – wyniki prezentowane są w populacji ogólnej (mediana wieku 26 lat (zakres: 7-59), 9 pacjentów (12,3%) w wieku 7 do <16 lat), bez względu na wiek chorych (mediana wieku ocenianych chorych 26 lat (zakres: 7-59), 9 pacjentów (12,3%) w wieku 7 do <16 lat); stosowana interwencja – Advate: porównanie standardowej profilaktyki (20-40 IU/kg co 48±6 h IV) ze schematem „PK tailored” (20-80 IU/kg co 72±6 h IV, dawkowanie ustalone oddzielnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników farmakokinetyki)
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu uczestniczyli chorzy z nieciężką postacią HA (*non-severe* HA), w większości dorośli; brak wyników w podgrupie dzieci
- Nieprawidłowa populacja – ciężkie nasilenie HA stwierdzone u 37,5% pacjentów, pozostałe 62,5% chorych miało HA o umiarkowanym nasileniu (FVIII:C 1-5%)
- Nieprawidłowa interwencja – u chorych stosowano różne rFVIII (Recombineate, Kogenate, Advate, ReFacto, ReFacto AF) oraz różne pdFVIII, nie przedstawiono oddzielnych wyników dla poszczególnych leków; retrospektywna ocena rozwoju inhibitorów i czynników ryzyka ich wystąpienia u wcześniej nieleczonych chorych na ciężką postać HA w Finlandii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – mieszane wyniki dla profilaktyki i leczenia doraźnego w przypadku poszczególnych interwencji, tylko 6% chorych rozpoczęło leczenie od profilaktyki pierwotnej, a po pierwszym podaniu leku 55% otrzymywało leczenie doraźne
- Nieprawidłowa populacja – średni wiek pacjentów 22,5 (SD: 16,1), zakres: 6 miesięcy do 74 lat, 50,3% chorych w wieku >18 lat; większość chorych z ciężką postacią choroby (75,8%), umiarkowaną do ciężkiej (8,2%), umiarkowaną (7,5%); brak oddzielnych wyników w podgrupie <18 lat
- Nieodpowiednia interwencja – oceniano podanie małej dawki leków, u chorych na HA 10 IU/kg, u pierwszych 17 pacjentów stosowano produkty osoczopochodne o pośrednim stopniu oczyszczenia, u kolejnych 11 dzieci (włączonych po 2008 roku) podawano rekombinowany FVIII (Kogenate FS, Bayer), nie przedstawiono oddzielnie wyników dla produktu Kogenate FS; ponadto do badania włączano chorych na HA i HB, wyniki przedstawiono łącznie dla obu jednostek chorobowych, wyróżniono wyniki jedynie dla chorych na ciężką postać i umiarkowaną postać hemofilii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena HR-QoL w trakcie terapii produktem Kogenate FS u dzieci z ciężką postacią HA, na podstawie narzędzia CHO-KLAT (*Canadian Hemophilia Outcomes – Kids*

haemophilia A in China: comparing on-demand to prophylaxis treatment. *Haemophilia* 2017; 23(3):430-436

Xuan M, Xue F, Fu R, Yang Y, Zhang L, Tian M, Yang R. Retrospective analysis of 1,226 Chinese patients with haemophilia in a single medical centre. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38(1):92-97

Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Clinical Evaluation of a Recombinant Factor VIII Preparation (Kogenate) in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. *Int J Hematol* 2003; 78(5):467-474

Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Clinical evaluation of recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously treated patients with hemophilia A: descriptive meta-analysis of post-marketing study data. *Int J Hematol* 2006; 84(2):158-165

Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A, Saito Y, Ishikawa M, Arai M, Suzuki T, Hanabusa H, Sasaki N, Shibuya A, Taki M, Shimizu H, Den M, Mimaya J, Kojima T, Ogata K, Tanaka I, Ikari H, Kinoshita S, Kakishita E, Higasa S, Kurihara K, Kamizono J. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (fFVIII-FS) in patients with haemophilia A: A long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia* 2001; 7(3):242-249

Young J-H, Liu H-C, Hsueh E-J, Huang M-L, Peng C-T, Chen R-L, Maas-Enriquez M, Achilles K. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15(4):968-970

Zhang L, Zhao Y, Sun J, Wang X, Yu M, Yang R. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17(2):191-195

Zozulya N, Kessler CM, Klukowska A, von Depka M, Hampton K, Hay CRM, Jansen M, Bichler J, Knaub S, Rangarajan S. Efficacy and safety of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in patients with severe haemophilia A undergoing surgical procedures. *Haemophilia* 2018; 24(1):70-76

Life Assessment Tool) ocenianego przez dzieci i rodziców; badanie równoległe do *the Chinese Post Authorization Commitment (PAC) study* NCT01810666

Nieprawidłowa interwencja – brak możliwości zidentyfikowania jaki lek był podawany chorym na HA; retrospektywna analiza 1226 chińskich pacjentów z hemofilią (o nasileniu ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym) na podstawie danych z jednego ośrodka klinicznego
Nieprawidłowa populacja – prawie 30% włączonej populacji miało HA o nasileniu umiarkowanym lub łagodnym; w badaniu oceniano populację wcześniej nieleczonych chorych na ciężką (72,1% pacjentów), umiarkowaną (20,9%) lub łagodną (7,0%) postać HA w wieku od 3 miesięcy do 32,2 lat (średnia 26 miesięcy), jeden pacjent w wieku >18 lat

Nieprawidłowa populacja – w badaniu uczestniczyli chorzy na ciężką, umiarkowaną lub łagodną postać HA, o średnim wieku w zależności od grupy 22,3-38,4 lat w zależności od grupy (zakres: 11 miesięcy do 72 lat), leczeni produktem Kogenate; brak wyników w podgrupie chorych z ciężką postacią HA w wieku <18 lat

Nieprawidłowa populacja – w badaniu oceniano chorych na ciężką lub umiarkowaną postać hemofilii A, dla których średnia wieku wyniosła 26,8 lat (zakres: 12-43); brak wyników w populacji <18 lat

Nieprawidłowa populacja – średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 20,3 (SD: 15,6) lat, 44% chorych >18 lat; brak oddzielnych wyników w docelowej populacji (w wieku <18 lat)

Nieprawidłowa populacja – średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 24 lata (zakres: 7-53), ciężką postać HA (FVIII:C <1%) miało 13,79% chorych, umiarkowanie ciężką postać (FVIII:C ≥1% i ≤2%) 53,5% chorych; nie przedstawiono wyników w podgrupie dzieci z ciężką postacią choroby

Nieodpowiednia populacja – analiza post-hoc na chorych z badań GENA-01, GENA-03 (i jego fазie wydłużonej GENA-13), GENA-08, GENA-09 (i jego fазie wydłużonej GENA-04) i GENA-21; ocena skuteczności produktu Nuwiq (simoctocog alfa, human-cl rhFVIII) u chorych na ciężką postać hemofilii A poddawanych zabiegom chirurgicznym; w większości badań uczestniczyli dorośli, dzieci obecne tylko w badaniach GENA-03 i GENA-13, nie wyróżniono oddzielnych wyników w podgrupie dzieci – brak wyników w podgrupie <18 lat

16.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Al-Salama 2017 Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2017; 77(15):1677-1686

16.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Aledort L, Ljung R, Mann K, Pipe S. Factor VIII therapy for hemophilia A: Current and future issues. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(3):373-385

Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol* 2017; 8(10):303-313

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukiwanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – praca poglądowa opisująca aktualne i przyszłe problemy dotyczące terapii hemofilii A za pomocą koncentratów czynnika VIII;
Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukiwanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie

Raso S, Hermans C. Lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain) for the treatment of haemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(1):87-94

trafień – praca poglądowa opisująca aktualnie dostępne i powstające produkty zastępujące czynnik VIII stosowane w leczeniu hemofilii A
Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – praca poglądowa opisująca stosowanie lonoctocogu alfa (rVIII-SingleChain) w leczeniu hemofilii A

16.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 18 lipca 2018 r.

Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog[all]	3
2	CSL627[all]	4
3	rFVIII-SC[all]	1
4	rVIII-SingleChain[all]	13
5	Afstyla[all]	4
6	("single chain" AND (recombinant AND (FVIII OR factor VIII)))	50
7	("single chain" AND (rVIII OR rFVIII))	14
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	57
9	(turoctocog[all] OR NovoEight[all])	37
10	((simoctocog[all] OR Nuwiq[all]))	15
11	(octocog[all] OR Kogenate[all] OR Advate[all])	902
12	(efmoroctocog[all] OR eloctate[all] OR elocta[all] OR rFVIII-Fc)	39
13	(child[all] OR children[all] OR pediatric[all] OR paediatric[all])	2584830
14	((#9 OR #10 OR #11 OR #12))	980
15	(#13 AND #14)	286
16	(#8 OR #15)	340

Tabela 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog AND [embase]/lim	4
2	csl627 AND [embase]/lim	17
3	'rfviii sc' AND [embase]/lim	1
4	'rviii singlechain' AND [embase]/lim	65
5	afstyla AND [embase]/lim	23
6	'single chain' AND recombinant AND (fviii OR (factor AND viii)) AND [embase]/lim	107
7	'single chain' AND (rviii OR rfviii) AND [embase]/lim	68
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	152
9	(turoctocog OR novoeight) AND [embase]/lim	172
10	(simoctocog OR nuwiq) AND [embase]/lim	65
11	(octocog OR kogenate OR advate) AND [embase]/lim	1175

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	(efmorotocog OR eloctate OR elocta OR rfviii–fc) AND [embase]/lim	113
13	(child OR children OR pediatric OR paediatric) AND [embase]/lim	2302069
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1413
15	#13 AND #14	437
16	#8 OR #15	584

Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	0
2	csl627 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2
3	"rfviii-sc" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	0
4	"rviii-singlechain" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	11
5	afstyla in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2
6	("single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	5
7	("single chain" and (rVIII or rFVIII)) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	4
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	12
9	turoctocog or novoeight in Trials	13
10	simoctocog or nuwiq in Trials	8
11	octocog or kogenate or advate in Trials	48
12	efmorotocog or eloctate or elocta or rfviii–fc in Trials	3
13	child or children or pediatric or paediatric in Trials	132176
14	#9 or #10 or #11 or #12 in Trials	71
15	#13 and #14 in Trials	18
16	#8 or #15	30

16.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

16.8.1 Afstyla

Tabela 61. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Stasyshyn 2017*.

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne bez zaślepienia	Okres obserwacji	Mediana 5,6 mies., ogółem 5239 EDs		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID		
Liczba ośrodków	37 ośrodków (19 krajów)	Sponsor	CSL Behring		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Celem uzyskania ekspozycji na lek ≥ 50 (EDs) dni u ≥ 25 chorych z każdej grupy wiekowej (<6 lat oraz od 6 do ≤ 12 lat), do badania zaplanowano włączyć ≥ 75 pacjentów – zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi produkcji nowych leków zawierających czynnik VIII Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy w ramach leczenia profilaktycznego lub doraźnego otrzymali ≥ 1 wlew leku 				
Procedury	<p>Interwencja: lonoctocog alfa (rFVIII), produkt Afstyla</p> <p>Przydział do dwóch schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka: rFVIII w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień albo 2-3 \times tydz. lub dawkowanie i częstość przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lekarza na podstawie wcześniejszego schematu leczenia i dostępnych danych farmakokinetycznych (PK). Dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia Leczenie doraźne (<i>on-demand</i>) zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia. <p>W razie potrzeby dawka oraz częstość podania leku mogła ulec zmianie.</p> <p>Zamiana (<i>switching</i>) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII <1% Wcześniejsze leczenie FVIII, >50 EDs przed rekrutacją do badania Wiek <12 lat 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych w pierwszej linii) 				
Charakterystyka populacji	Charakterystyka	<6 lat, N=35	≤ 6 do <12 lat, N=49	Ogółem, N=84	
	Wiek [lata]	mediana (zakres)	4,0 (1-5)	9,0 (6-11)	7,0 (1-11)
	Masa ciała [kg]	Mediana (zakres)	16,00 (10,0-26,2)	32,00 (18,7-87,5)	25,00 (10,0-87,5)
		Q1-Q3	13,7-19,6	26,3-40,0	16,9-34,9
BMI [kg/m ²]	Mediana (zakres)	15,63 (13,4-20,0)	17,60 (11,9-29,6)	16,80 (11,9-29,6)	

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

Rasa, n (%)	azjatycka	9 (25,7%)	13 (26,5%)	22 (26,2%)
	biała	25 (71,4%)	36 (73,5%)	61 (72,6%)
	inne	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Grupa etniczna, n (%)	hiszpańska lub latyno- ska	1 (2,9%)	1 (2,0%)	2 (2,4%)
	pozostałe	33 (94,3%)	48 (98,0%)	81 (96,4%)
	brak danych	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)

Przeływ chorych	Skrining	Włączenie do badania	Przerwanie leczenia	Ukończenie badania (≥50 EDs)	Ukończenie badania przed upływem 50 EDs	
88	84	<6 lat, N=35	Profilaktyka, N=35	1 (2,9%)	27 (77,1%)	7 (20%)
			Leczenie doraźne, N=0	–	–	–
		≤6 do <12 lat, N=49	Profilaktyka, N=46	1 (2,9%)	35 (76,1%)	10 (21,7%)
			Leczenie doraźne, N=3	0	3 (66,7%)	0 (0,0%)

- **Roczne zużycie leku/osobę [IU/kg]:** mediana 4109, średnia 4312 (SD: 1491) w grupie z leczeniem profilaktycznym
- **Pojedyncza dawka [IU/kg]:** na początku badania mediana 32; na końcu badania mediana 32 (u chorych otrzymujących profilaktyczny wlew leku 3xtydz.), mediana 35,5 (profilaktyczny wlew 2xtydz.)
- **Liczba krwawień leczonych rFVIII:** 347 zdarzeń, 132 w grupie leczenia doraźnego i 215 u 80 chorych z ramienia profilaktyki
- **Ocena skuteczności hemostatycznej:**
 - bardzo dobra: 296 (85,3%)
 - dobra: 38 (11,0%)
 - umiarkowana: 12 (3,5%)
 - słaba/brak odpowiedzi: 1 (0,3%)
- **Liczba wlewów rFVIII konieczna do zatrzymania krwawienia:**
 - 1: 298 (85,9%)
 - 2: 34 (9,8%)
 - 3: 8 (2,3%)
 - >3: 7 (2,0%)

Skuteczność kliniczna, N=84

Grupa leczenia profilaktycznego

Parametr		Ogółem N = 80	3xtydz. N = 24	2xtydz. N = 40
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	3,69 (0,00; 7,20)	2,30 (0,0; 11,58)	4,37 (2,31; 7,24)
	Częstość (95% CI)	5,5 (4,8; 6,3)	5,8 (4,5; 7,4)	6,2 (5,2; 7,4)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	0,0 (0,00; 2,20)	0,0 (0,00; 3,03)	0,0 (0,00; 2,08)
	Częstość (95% CI)	1,9 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,9)	1,9 (1,4; 2,6)

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)	Mediana (IQR)	1,62 (0,00; 4,87)	0,82 (0,00; 5,32)	1,93 (0,00; 4,61)
	Częstość (95% CI)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,2; 4,4)	3,8 (3,1; 4,8)

parametr		<6 lat, N=35	≤6 do <12 lat, N=49
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (Q1; Q3)	2,12 (0,00; 4,54)	5,11 (2,52; 10,50)
	Częstość (95% CI)	3,0 (2,3; 4,0)	7,4 (6,3; 8,6)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)			
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 3,20)
	Częstość (95% CI)	0,9 (0,5; 1,5)	2,6 (2,0; 3,3)
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)			
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)	Mediana (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,89)	2,31 (0,00; 6,87)
	Częstość (95% CI)	1,1 (0,7; 1,8)	4,8 (4,0; 5,8)

- PK po pojedynczym wlewie 50 IU/kg rFVIII:

Parametr	Średnia (współczynnik zmienności [CV%])	
	<6 lat, N=20	≤6 do <12 lat, N=19
C _{max} [IU/dl]	80,2 (20,6%)	83,5 (19,5%)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,60 (21,1%)	1,66 (19,7%)
AUC _(0-last) [IU/h·dl]	1010 (28,4%)	1090 (26,4%)
AUC _(0-∞) [IU/h·dl]	1080 (31,0%)	1170 (26,3%)
t _{1/2} [h]	10,4 (28,7%)	10,2 (19,4%)
CL [ml/h·kg]	5,07 (29,6%)	4,63 (29,5%)
V _{ss} [ml/kg]	71,0 (11,8%)	67,1 (22,3%)
MRT [h]	12,4 (25,0%)	12,3 (16,8%)

**Bezpieczeństwo,
N=84**

- Profil występujących AEs/SAEs były zgodny z oczekiwanym u dzieci z ciężką hemofilia A
- TEAEs: u 64 (76,2%) pacjentów 183 AEs, o łagodnym nasileniu (137/183), umiarkowanym (42/183), ciężkim (4/183)
- Najczęstsze AEs: zapalenie błony nosowo-gardłowej, kaszel, ból głowy, ból stawów (brak wyników odsetków)
- TRAEs: nadwrażliwość u 1 chorego, o łagodnym nasileniu, nie uznane za ciężkie (non-serious), nie wymagające zmiany dawkowania leku
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: ból w stawach biodrowych u 1 chorego, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem
- SAEs: 11 zdarzeń u 9 chorych, u 4 chorych z grupy <6 lat i 5 z grupy ≥6 do <12 lat
- SAEs: złamanie ręki, rany szarpane, pourazowe pęknięcie śledziony, zator urządzenia medycznego, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, bakteremia, zapalenie płuc,

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

niedokrwistość i niestrawność

- SAEs nie były związane z leczeniem
- Nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Tolerancja leku (reakcje w miejscu podania):

- rFVIII był dobrze tolerowany

Tolerancja wlewu w ocenie badaczy:

- Brak reakcji w miejscu wlewu (np. rumienia): 99,4% (307/309) wlewów („none”)
- Rumień: 2 zdarzenia u 2 pacjentów („well defined”)
- Swędzenie, ból i uczucie gorąca (*heat severity*): 3 (3,6%) pacjentów („very slight”)

Tolerancja wlewu w ocenie pacjentów:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,4% (4747/4774) wlewów
- Reakcje w miejscu wlewu: 0,56% (27/4774) wlewów, żadna nie była poważna (*severe*)

Brak znaczących różnic miejscowej tolerancji w ocenie badaczy i pacjentów.

- U żadnego chorego nie rozwinęły się inhibitory dla produktu Afstyla, ICI (częstość występowania inhibitora): 0% (95% CI: 0,0; 5,6%)
- Jeden chory włączony do badania z wyjściowo obecnym inhibitorem (miano 3,46 BU/ml), którego miano było błędnie oszacowane w momencie skryningu; po ok. 3 mies. leczenia profilaktycznego nie stwierdzono obecności inhibitora, wynik utrzymał się do końca badania
- U 10 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nie-inhibicyjne ADAs (przeciwciała anty-FVIII IgG i/lub IgM)
- 10 innych pacjentów wytworzyło nie-inhibicyjne ADAs w czasie badania
- U 19 pacjentów z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nie-inhibicyjnymi ADAs (z wykluczeniem chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do całej grupy leczenia profilaktycznego (N=80)
- Chorzy z ADAs, którzy zostali przydzieleni do oceny PK uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych do populacji ogólnej
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania

**Immunogenność,
N=84**

Uwagi

- Badanie uznano za ukończone w momencie uzyskania ekspozycji na lek wynoszącej

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

≥50 EDs

Tabela 62. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Mahlangu 2016*.**Mahlangu 2016 (NCT01486927)****Metodyka**

Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne bez zaślepienia, fazy I/III	Okres obserwacji	ogółem 14306 EDs u 174 pacjentów
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	CSL Behring
Analiza statystyczna	<p>W badaniu przedstawiono statystyki opisowe. Nie przedstawiono oszacowania liczebności próby. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – pacjenci, którzy w ramach leczenia profilaktycznego lub doraźnego otrzymali ≥1 wlew leku.</p>		
Procedury	<p>Interwencja: lonoctocog alfa (rFVIII), produkt Afstyła Przydział do trzech schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka: rFVIII w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień albo od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. lub dawkowanie i częstość przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lekarza na podstawie wcześniejszego schematu leczenia • Leczenie doraźne (on-demand): zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia (WFH) <p>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie okołoperacyjne: schemat dawkowania zindywidualizowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta; dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH <p>W razie potrzeby dawka oraz częstość podania leku mogła ulec zmianie. Zamiana (<i>switching</i>) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII <1% • Wcześniejsze leczenie pdFVIII lub rFVIII, >150 EDs przed włączeniem do badania • Wiek 12-65 lat: <ul style="list-style-type: none"> ○ część I i II badania: mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat ○ część III badania: mężczyźni w wieku od 12 do 65 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych w pierwszej linii) • Niewydolność nerek lub wątroby potwierdzone laboratoryjnie • Immunosupresja (w tym mała liczba CD4 u pacjentów HIV-dodatnich) 		

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

- Stosowanie ocenianego produktu leczniczego w okresie do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu
- Brak możliwości ze strony pacjenta przyjmowania leczenia w warunkach domowych
- Podanie krioprecypitatu, pełnej krwi lub osocza do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu
- Potwierdzona nadwrażliwość na dowolny składnik FVIII lub białka chomika
- Potwierdzone wrodzone lub nabyte zaburzenie krzepnięcia inne niż wrodzony niedobór FVIII
- Liczba płytek krwi < 100 000/ μ l w czasie skryningu
- Stosowanie leków immunomodulacyjnych IV, takich jak immunoglobuliny, czy kortykosteroidy
- Aktywność AspAT lub AlAT > 5 × wartość GGN w czasie skryningu
- Stężenie kreatyniny > 2 × wartość GGN normy w czasie skryningu
- Dowody zakrzepicy (w tym zakrzepicy żył głębokich), udaru mózgu, zatorowości tętnicy płucnej, zawału serca, zatoru tętniczego do 3 mies. przed 1 dniem badania
- Epizod krwawienia zagrażający życiu, poważny zabieg chirurgiczny (z ang. *major surgery*, wg WFH to zabieg wymagający > 5 dni wspomaganego utrzymania hemostazy), zabieg ortopedyczny do 3 mies. przed 1 dniem badania
- Dowiedziona niezdolność lub niechęć do przestrzegania procedur badania
- Zatrudnienie w miejscu prowadzenia badań lub bycie małżonkiem/partnerem/krewnym pracownika badawczego lub dowolnego członka zespołu badawczego
- Wcześniejsza rekrutacja lub uczestnictwo w aktualnie trwającym badaniu
- Stan umysłu świadczący o tym, że podmiot (lub prawny opiekun osoby mającej przystąpić do badania), nie jest w stanie zrozumieć charakteru, zakresu i konsekwencji badania
- Dowolna choroba mogąca wpływać na ocenę produktu leczniczego ocenianego w badaniu

Charakterystyka		Leczenie doraźne, N=27	Leczenie profilaktyczne, N=146	Wszyscy, N=174	
Charakterystyka populacji	Wiek [lata]	Mediana (zakres)	39,0 (23-64), ≥12 do <18 lat: 0 ≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)	28,0 (12-58), ≥12 do <18 lat: 14 (9,6%) ≥18 do ≤65 lat: 132 (90,4%)	29,5 (12-64) ≥12 do <18 lat: 0 ≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)
	Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	Średnia: 78,1 (SD: 15,63)	Średnia: 74,0 (SD: 17,26)	Średnia: 74,6 (SD: 16,99)
	BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	Średnia: 25,2 (SD: 4,07)	Średnia: 24,1 (SD: 4,82),	Średnia: 24,3 (SD: 4,70)
	Rasa, n (%)	azjatycka	1 (3,7)	30 (20,5%)	31 (17,8%)

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

	biała	23 (85,2%)	102 (69,9%)	126 (72,4%)
	czarna lub afro- amerykańska	3 (11,1%)	11 (7,5%)	14 (8,0%)
	inne	0 (0,0%)	3 (2,1%)	3 (1,7%)
Grupa etnicz- na, n (%)	hiszpańska lub latynoska	2 (7,4%)	10 (6,8%)	12 (6,9%)
	pozostałe	25 (92,6%)	135 (92,5%)	161 (92,5%)
	nie odnotowano	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)

Podgrupa	Skryning	Włączenie do badania	Przerwanie leczenia	Ukończenie badania po upływie ≥ 50 EDs	Ukończenie badania przed upływem 50 EDs
Przepływ chorych	Ogółem	175	2 (1,1%)	120 (68,6%)	53 (30,3%)
Leczenie profilaktyczne	204	146	0 (0,0%)	bd.	bd.
Leczenie doraźne (<i>on demand</i>)		27	0 (0,0%)	bd.	bd.

- **Roczne zużycie leku/osobę [IU/kg]:** mediana 4283, średnia 4494 (SD: 1778,17)
- **Pojedyncza dawka [IU/kg]:** 30 (IQR: 26; 38) (u chorych otrzymujących profilaktyczny wlew leku 3xtydz.), mediana 35 (IQR: 30; 41) (profilaktyczny wlew 2xtydz.)
- **Liczba krwawień leczonych rFVIII:** 848 zdarzeń, 835 (100%) krwawień ocenionych przez lekarza, mediana dawki rFVIII 34,7 IU/kg
- **Ocena skuteczności hemostatycznej:**
 - bardzo dobra: 603 (72,2%), mediana dawki rFVIII 32,2 IU/kg
 - dobra: 180 (21,6%), mediana dawki rFVIII 43,2 IU/kg
 - umiarkowana: 52 (6,2%), mediana dawki rFVIII 93,4 IU/kg
 - słaba/brak odpowiedzi: 0 (0%)
- **Liczba wlewów rFVIII konieczna do zatrzymania krwawienia:**
 - 1: 686 (80,9%), mediana dawki rFVIII 32,2 IU/kg
 - 2: 107 (12,6%), mediana dawki rFVIII 35,6 IU/kg
 - 3: brak danych
 - >3: 55 (6,5%), mediana dawki rFVIII 37,6 IU/kg

Skuteczność kliniczna, N=174

Skuteczność w schemacie leczenia profilaktycznego:

Parametr	Ogółem N = 146	3xtydz. N = 79	2xtydz. N = 47	
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	1,14 (0,0; 4,2)	1,93 (0,0; 4,9)	0,0 (0,0; 3,3)
	Częstość (95% CI)	2,6 (2,3-2,9)	2,9 (2,5-3,4)	2,4 (1,9-3,0)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 1,1)
	Częstość (95% CI)	1,6 (1,3-1,8)	1,9 (1,6-2,3)	1,3 (1,0-1,8)
Roczna częstość	Mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

krwawień do stawów (Joint ABR)	Częstość (95% CI)	bd.	bd.	bd.
Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała w grupie ze schematem leczenia profilaktycznego:				
	Ogółem, N=146	3xtydz., N=79	2xtydz., N=47	
<i>% wszystkich krwawień spontanicznych, w czasie jednego epizodu krwawienia spontanicznego krwotok mógł nastąpić w kilku miejscach jednocześnie, stąd suma odsetków jest różna od 100%.</i>				
stawy	147 (94,2%)	104 (97,2%)	39 (95,1%)	
mięśnie	11 (7,1%)	7 (6,5%)	3 (7,3%)	
inne	12 (7,7%)	8 (7,5%)	1 (2,4%)	

Skuteczność rFVIII w leczeniu doraźnym:		
Parametr		Ogółem, N=27
Dawka	Mediana (IQR)	30 (25; 40)
	Mediana (IQR)	19,64 (6,2; 46,5)
Roczna częstość krwawień (ABR)	Średnia (SD)	31,14 (35,56)
	Częstość† (95% CI)	24,9 (23,0; 27,0)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	11,73 (2,8; 36,5)
	Średnia (SD)	24,84 (33,84)
	Częstość† (95% CI)	19,5 (17,8; 21,3)
Miejsce spontanicznych krwawień, n zdarzeń (%)	stawy	419 (91,1%)
	mięśnie	55 (12,0%)
	inne	57 (12,4%)

Skuteczność rFVIII w podaniu okołozabiegowym:

- U 13 chorych wykonano 16 zabiegów chirurgicznych
- Mediana zużycia rFVIII, dawki przed- i śródoperacyjnie [IU/kg]: 89,36 (zakres: 40,45-108,58)
- Ocena skuteczności hemostatycznej (n zabiegów):
 - bardzo dobra: 15/16
 - dobra: 1/16

**Bezpieczeństwo,
N=174
(populacja ogólna)**

Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji ogólnej, bez względu na wiek pacjentów, nie wyróżniono wyników w podgrupie dzieci.

- AEs ogółem: 121 (69,5%) chorych, 325 zdarzeń
- TEAEs: 113 (64,9%) chorych, 292 zdarzeń

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

- łagodne: 94 (54,0%), 225 zdarzeń
- umiarkowane: 43 (24,7%), 61 zdarzeń
- ciężkie: 5 (2,9%), 6 zdarzeń
- TRAEs: 13 (7,5%) chorych, 19 zdarzeń
- Najczęstsze TEAEs (≥5% chorych): zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból stawów, ból głowy
- Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs): 8 (4,6%), 10 zdarzeń
 - SAEs związane z leczeniem: 1 (0,6%) (nadwrażliwość)
 - SAEs nie związane z leczeniem: 7 (4,0%), 9 zdarzeń
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0 (0%)

Tolerancja leku (reakcje w miejscu podania):

- rFVIII był dobrze tolerowany

Tolerancja wlewu w ocenie badaczy:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 552 (99,8%) wlewów
- Rumień: u 1 chorego (0,2%), ledwo dostrzegalny („*barely perceptible*”)

Tolerancja wlewu w ocenie pacjentów:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,3% spośród 13 580 wlewów
- Bardzo łagodne reakcje: 0,5% wlewów
- Łagodne reakcje: 0,15% wlewów
- Umiarkowane reakcje: 0,05% wlewów
- Brak poważnych (*severe*) reakcji w miejscu wlewu

**Immunogenność,
N=174**

- U żadnego chorego nie zidentyfikowano inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0; 2,1%)
- U 8 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nie-inhibycyjne przeciwciała (ADAs, immunoglobuliny klasy IgG i/lub IgM), u 7 z nich przeciwciała były obecne do końca badania, a u jednego nie stwierdzono przeciwciał na końcu badania
- U 4 pacjentów z brakiem przeciwciał na początku badania, stwierdzono obecność IgG i/lub IgM w trakcie badania, na końcu badania przeciwciała były obecne u 2 z nich
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

Uwagi -

Tabela 63. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Klamroth 2016*.

Klamroth 2016							
Rodzaj badania	prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną			Okres obserwacji	ocena PK po pojedynczym podaniu leku		
Skala NOS	D****, C**, E***			Klasyfikacja AOTMIT	IIC		
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe, międzynarodowe			Sponsor	CSL Behring GmbH		
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe; do porównania wyników między grupami użyto testu t lub testu Wilcozona; wykonano analizy bez oraz z uwzględnieniem czynników dopasowania						
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> związana z oceną farmakokinetyki octocog alfa, produkt Advate: pojedynczy wlew w dawce 50 IU/kg po 4 dniach okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) lonoctocog alfa, produkt Afstyla: pojedynczy wlew 50 IU/kg, ≥ 4 dni po podaniu produktu Advate Próbki krwi do analizy PK pobierano bezpośrednio przed wlewem leku, oraz 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 48 i 72 h po podaniu leku 						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII $< 1\%$ normy wiek: 12-65 lat wcześniej leczeni czynnikiem VIII, ≥ 150 EDs 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> obecność inhibitora 						
Charakterystyka populacji (N = 27)	średni wiek (zakres) [lata]	średnia masa ciała (zakres) [kg]	średnie BMI (zakres) [kg/m ²]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)		
	35,4 (19-60)	77,86 (59-100)	24,71 (18,7-30)	kaukaska: 25 (92,6%) Afro-Amerykanie: 2 (7,4%)	doraźne: 13 (48,1%) profilaktyka: 14 (51,9%)		
Przeptyw chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 27 chorych, wszyscy chorzy byli uwzględnieni w analizie PK 						
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza PK 						
	Parametr, średnia (SD)	Analiza z uwzgl. korekcji			Analiza bez korekcji		
		Advate, N=27	Afstyla, N=27	p	Advate, N=27	Afstyla, N=27	p
	IR [IU/dl·IU·kg]	2,32 (0,38)	2,24 (0,36)	p=0,3002	2,35 (0,37)	2,25 (0,36)	p=0,2210
	C _{max} [IU/dl]	116 (18,1)	113 (17,4)	p=0,4093	118 (17,6)	114 (17,2)	p=0,3044
	T _{max} [h]	0,58	0,68	p=0,0014	0,58	0,68	p=0,0014
	mediana (zakres)	(0,45–0,80)	(0,47–1,25)		(0,45–0,80)	(0,47–1,25)	
	AUC _{0-last} [IU·h/dl]	1390 (455)	1950 (562)	p<0,0001	1490 (504)	2000 (581)	p<0,0001
	AUC _{inf} [IU·h/dl]	1440 (484)	2030 (621)	p<0,0001	1550 (552)	2090 (650)	p<0,0001
	t _{1/2} [h]	11,6 (3,6)	14,0 (3,4)	p=0,0004	13,3 (4,4)	14,5 (3,8)	p=0,0013
	CL [ml/h·kg]	3,91 (1,38)	2,69 (0,81)	p<0,0001	3,68 (1,41)	2,64 (0,85)	p<0,0001
	MRT [h]	15,5 (4,7)	19,6 (4,9)	p<0,0001	17,1 (5,6)	20,4 (5,5)	p<0,0001
V _{ss} [ml/kg]	55,8 (11,8)	49,6 (7,5)	p=0,0028	57,1 (11,2)	50,0 (7,5)	p=0,0005	
	<ul style="list-style-type: none"> Żaden chory nie otrzymywał leczenia w trakcie oceny PK 						

Klamroth 2016

- Nie stwierdzono poważnego naruszenia protokołu, który mógłby zaburzać wyniki oceny PK

Bezpieczeństwo

- SAEs: n=0
- AEs w grupie lonoctocogu alfa: n=1; ból pleców i ból mięśniowo-szkieletowy, odpowiednio o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, żadne nie związane z leczeniem
- AEs w grupie lonoctocogu alfa: n=2; ból zęba, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem, i uogólnione uczucie gorąca, o łagodnym nasileniu, związany z leczeniem
- Wszystkie AEs ustąpiły
- Nie stwierdzono nieprawidłowości w ocenie oznak życiowych (dla obu leków)
- Krwawienia w grupie lonoctocogu alfa:
 - Spontaniczne krwawienie: n=1; krwimocz nie wymagający dodatkowego leczenia
- Krwawienia w grupie octocogu alfa:
 - Krwawienie z nosa: n=1, trwający 15 minut, nie wymagający leczenia, ustąpił przed podaniem dawki octocogu alfa
- Ocena tolerancji wlewu:
 - Nie stwierdzono reakcji niepożądanych w miejscu wlewów obu leków; brak rumienia, swędzenia, bólu, uczucia gorąca, mierzalnego obrzęku ani stwardnienia

Immunogenność

- Na końcu badania nie stwierdzono inhibitorów przeciwko produktowi Afstyla ani przeciwko produktowi Advate
- Spośród 27 chorych, 26 włączono do kolejnego etapu badania (leczenie) – u chorych nie stwierdzono rozwoju inhibitora ani ADAs

Uwagi

- Badanie stanowi jedną z części (1 etap) większego badania oceniającego produkt Afstyla
- Ograniczenie: badanie w populacji osób dorosłych, ale z uwagi na ograniczone dane dla produktu Afstyla zostało włączone do raportu

16.8.2 Kogenate Bayer

Tabela 64. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Barnes 2006.**Barnes 2006**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	do 48 godzin po podaniu
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	1 (Kanada)	Sponsor	Bayer
Analiza statystyczna	Wyniki przedstawiono jako średnią i 95% CI. Przyjęto poziom istotności statystycznej 0,05.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki:</u> Kogenate-FS® w dawce bolusowej 50 IU/kg, podawany za pomocą obwodowego dożylnego cewnika lub urządzenia z centralnym dostępem żylnym; lek podawano przez maksymalnie 8 min • <u>profilaktyka pierwotna:</u> nie dotyczy • <u>leczenie doraźne (on-demand):</u> nie dotyczy 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy z <i>Hospital for Sick Children</i> w Toronto • ciężka lub umiarkowana hemofilia A • < 18 lat • obecne lub wcześniejsze leczenie Kogenate-FS® 		

Barnes 2006

	<ul style="list-style-type: none"> masa ciała > 12 kg 										
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> występowanie inhibitora FVIII (> 0,5 BU) – obecne lub w wywiadzie (w ciągu 2 lat poprzedzających badanie) 										
Charakterystyka populacji (N = 20)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>średnia wieku (zakres) [lata]</th> <th>średnia masy ciała (SD) [kg]</th> <th>rasa, n (%)</th> <th>wcześniejsze leczenie, n (%)</th> <th>produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12,8 (4,4-18,1)</td> <td>55,5 (SD: 20,1)</td> <td>bd.</td> <td>profilaktyka: 20 (100%)</td> <td>bd.</td> </tr> </tbody> </table>	średnia wieku (zakres) [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)	12,8 (4,4-18,1)	55,5 (SD: 20,1)	bd.	profilaktyka: 20 (100%)	bd.
średnia wieku (zakres) [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)							
12,8 (4,4-18,1)	55,5 (SD: 20,1)	bd.	profilaktyka: 20 (100%)	bd.							
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 20 pacjentów. 										
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu przedstawiono jedynie ocenę farmakokinetyki: średnie IR (95% CI, zakres) [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,87 (1,7; 2,04, 1,25-2,76) średni $t_{1/2}$ (95% CI, zakres) [godz.]: 10,7 (9,7; 11,8, 7,8-15,3) średnie $AUC_{(0-last)}$ [IU·h/dl]: 13,2 średni CL [ml/h·kg]: 4,1 średni MRT [h]: 15,1 średnia V_{SS} [ml/kg]: 59,2 										
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 										
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> badanie otrzymało 6/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny oraz przeprowadzenie próby tylko w jednym ośrodku) próba miała na celu analizę parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu leku 16 (80%) chorych miało ciężką hemofiliję (FVIII < 1%) 										

Tabela 65. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Giangrande 2002*.**Giangrande 2002**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	średnia EDs: 85 (zakres: 5-272) dni; łącznie 2622 EDs
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	19 (Europa i Izrael)	Sponsor	Bayer
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie przedstawiono <u>profilaktyka pierwotna</u>: rekombinowany FVIII – KOGENATE® Bayer; nie przedstawiono szczegółowych informacji, otrzymywało go 15/31 pacjentów <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: rekombinowany FVIII – KOGENATE® Bayer; nie przedstawiono szczegółowych informacji 		

Giangrande 2002

- Kryteria włączenia**
- ciężka hemofilia A (aktywność FVIII < 2%)
 - wiek ≤4 lata
 - PUPs (brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia produktami FVIII) lub MTPs (≤4 wlewy pojedynczym produktem FVIII, pdFVIII lub rFVIII)
 - w przypadku pacjentów MTPs brak przeciwciał inhibitora w ciągu 2-3 tygodni po ostatnim wlewie przed włączeniem do badania

- Kryteria wykluczenia**
- nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji (N = 31)	średnia wieku (zakres) [miesiące]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	13,3 (zakres: 2-27) miesiący	bd.	biała: 31 (100%)	bd.	bd.
Przebieg choroby	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączono 31 chorych. 2 (6,5%) pacjentów nie ukończyło badania – jeden z powodu otrzymania transfuzji krwi, drugi z powodu zmiany miejsca zamieszkania poza obszar monitoringu badania. 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba krwawień: 395 • liczba krwawień z odpowiedzią hemostatyczną ocenianą na bardzo dobrą lub dobrą: 348 (88%) • liczba krwawień wymagających podania 1 lub 2 wlewów: 348 (88%) • profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 7 chorych podczas 7 zabiegów: zastosowano dawkę standardową; oszacowana utrata krwi była minimalna, nie stwierdzono powikłań, a odpowiedź hemostatyczna została uznana za bardzo dobrą we wszystkich operacjach 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • większość AEs nie została uznana za związane z leczeniem • wystąpienie inhibitora FVIII: 4 (13%), w tym 2 PUPs i 2 MTPs; wystąpienia inhibitora nastąpiło po medianie EDs wynoszącej 8 (zakres: 3-12) • raportowano łagodne AEs takie jak zaparcia, wymioty, biegunki i nieżyt żołądka i jelit • liczba AEs przypadająca na wlew leku wyniosła 0,004 • nie stwierdzono serokonwersji w przypadku HIV, HAV, HBV, HCV oraz parwowirusa B19 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny) • u wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie występowała ciężka hemofilia A (FVIII ≤1%) 				

Tabela 66. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania JOS.

JOS (NCT00207597, publikacja Manco-Johnson 2007)

Rodzaj badania	inne badanie grupy pacjentów	Okres obserwacji	średni czas udziału pacjentów w badaniu: 49 miesięcy (zakres: 48-58)
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Bayer

JOS (NCT00207597, publikacja Manco-Johnson 2007)

Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności statystycznej 0,05. Inne wymienione w publikacji testy statystyczne były wykorzystywane do porównania obu stosowanych schematów leczenia, które nie było celem niniejszego raportu.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: Kogenate lub Kogenate FS w dawce 25 IU/kg EOD; w przypadku wystąpienia krwawienia do stawu chorzy otrzymywali dawkę 40 IU/kg (następnego dnia wznawiano profilaktykę pierwotną) • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: terapia stosowana tylko w momencie stwierdzenia klinicznie rozpoznanego krwawienia w obrębie stawów; w momencie krwawienia stosowano dawkę 40 IU/kg Kogenate lub Kogenate FS, w 24. i 72. godz. po pierwszej dawce 20 IU/kg; leczenie dawka 20 IU/kg kontynuowano EOD do momentu ustąpienia bólu stawu i pogorszenia jego mobilności (max. 4 tyg.) <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niewystarczającej odpowiedzi dozwolone były dwie dawki 5 IU/kg; inne terapie oraz krwawienia inne niż do stawów (m.in. z nosa, wewnątrzczaszkowe czy mięszone) kontrolowano za pomocą lokalnych standardów praktyki lekarskiej. 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy • ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $\leq 2\%$) • wiek < 30 miesięcy • ≥ 2 krwotoki w każdym z ocenianych stawów • prawidłowy obraz stawów na początku badania • prawidłowa motoryka stawu 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie inhibitora FVIII • nieprawidłowa liczba płytek krwi 				
Charakterystyka populacji	średni wiek [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
leczenie doraźne (N = 33)	średnia 1,6	bd.	biała: 25 (76%) czarna: 3 (9%) latynoska: 4 (12%) inna: 1 (3%)	bd.	bd.
profilaktyka (N = 32)	średnia 1,6	bd.	biała: 24 (75%) czarna: 0 (0%) latynoska: 4 (13%) inna: 4 (12,5%)	bd.	bd.
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Skryningowi do badania poddano 119 pacjentów, z czego randomizacji poddano 65 chorych. W grupie leczenia profilaktycznego uwzględniono 32 pacjentów, a w grupie terapii doraźnej 33 chorych. W pierwszej próbie zgodnie z protokołem ukończyło 27 (84,4%), a w drugiej 22 (66,7%). Przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu były odpowiednio wysokie miano inhibitora (2 chorych), uszkodzenie stawu (1) oraz wykluczenie z badania (2) oraz krwotoki zagrażające życiu (3 chorych), uszkodzenie stawu (6), wykluczenie z badania (1) i utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>; 1). 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • ABR: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: średnia 3,27 (SD: 6,24), mediana 1,15 ○ leczenie doraźne: średnia 17,69 (SD: 9,25), mediana 17,13 				

JOS (NCT00207597, publikacja Manco-Johnson 2007)

	<ul style="list-style-type: none"> • ABR w obrębie stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: średnia 0,63 (SD: 1,35), mediana 0,20 ○ leczenie dorażne: średnia 4,89 (SD: 3,57), mediana 4,35
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna: wykrycie wysokiego miana przeciwciał inhibitora: 2; krwotoki zagrażające życiu: 0; hospitalizacje związane z hemofilią (na pacjenta/rok): średnia (SD): 1,70 (8,03), mediana: 0,25; AEs związane z centralnym dostępem żylnym: 29; ≥ 1 zakażenie związane z centralnym dostępem żylnym: 6 • leczenie dorażne: wykrycie wysokiego miana przeciwciał inhibitora: 0; krwotoki zagrażające życiu: 3; hospitalizacje związane z hemofilią (na pacjenta/rok): średnia (SD): 0,47 (0,85), mediana: 0,24; AEs związane z centralnym dostępem żylnym: 25; ≥ 1 zakażenie związane z centralnym dostępem żylnym: 6
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 8/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE • próba była badaniem randomizowanym, w którym stosowano produkt Kogenate lub Kogenate FS w schemacie leczenia profilaktycznego i dorażnego; ponieważ porównanie obu schematów nie jest przedmiotem oceny niniejszego raportu, badanie opisano jako prospektywne z wyróżnieniem dwóch podgrup leczenia • górny zakres średniej aktywności FVIII wynosił 2%

Tabela 67. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kreuz 2005.

Kreuz 2005			
Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	≥ 2 lata (≥ 20 EDs); średnia EDs: 797 (SD: 258); mediana EDs: 887 (zakres: 8-1123)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	32 (Ameryka Północna i Unia Europejska)	Sponsor	Bayer
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe. Wyniki przedstawiono jako średnie i SD, medianę i zakres oraz częstość.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: dawka 50 IU/kg zaokrąglona do najbliższej całkowitej objętości fiolki z lekiem • <u>profilaktyka pierwotna</u>: lek podawano w bolusowym wlewie z szybkością dostosowaną do tolerancji pacjenta; dawka była dopasowywana przez badacza w celu osiągnięcia $>1\%$ aktywności FVIII we krwi • <u>leczenie dorażne (<i>on-demand</i>)</u>: lek podawano w bolusowym wlewie z szybkością dostosowaną do tolerancji pacjenta; dawka była dopasowywana przez badacza <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku profilaktyki okołozabiegowej dawki zależne były od zwyczajowej praktyki badacza oraz indywidualnych potrzeb pacjenta. 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy • ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $< 2\%$) • ≤ 4 lata • PUPs lub MTPs (≤ 4 EDs) pojedynczym produktem FVIII (osoczipochodnym, inaktywowanym wirusowo lub rekombinowanym) • u MTPs nie mógł występować ($\geq 0,6$ BU) w okresie 1-3 tygodniu podczas wcześniejszego leczenia FVIII 		

Kreuz 2005

- prawidłowa czynność wątroby i nerek, czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny (zgodne z niedoborem FVIII) oraz badanie morfologiczne krwi (wartości odpowiednie dla wieku)

Kryteria wykluczenia

- chorzy seropozytywni (HIV)
- dodatkowe zaburzenia krwawienia lub stan psychiczny lub medyczny, który mógłby wpłynąć na ocenę efektywności leczenia
- przyjmowanie innych produktów krwi niż te dozwolone dla MTPs

	średnia wieku (SD, zakres) [miesiące]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
Charakterystyka populacji (N = 61)	Europa: 13,3 (6,4; 2,0-27,0)	Europa: 9,3 (2,3)	biała: 48 (78,7%)	PUPs: 37 (60,7%)	bd.
	Ameryka Północna: 7,8 (6,7; 0,1-25,7)	Ameryka Północna: 8,3 (3,0)	czarna: 5 (8,2%) inna: 8 (13,1%)	MTPs: 24 (39,3%)	

Przebieg chorych

- Do badania włączono 61 chorych. Badania nie ukończyło 8 (13,1%) pacjentów – 2 z powodu zmiany miejsca zamieszkania, 2 z powodu poważnego naruszenia protokołu badania, 1 z powodu zakończenia badania, 1 z uwagi na nie przestrzeganie zaleceń lekarskich (*non-compliance*), 1 z uwagi na przejście na inny produkt FVIII w terapii ITI i 1 z powodu obecności inhibitora w momencie włączenia (u tego chorego wynik badania na obecność inhibitora poznano dopiero po 4. wlewie – został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa).

Skuteczność kliniczna

- liczba krwawień: 1178, w tym 91 ciężkich (7,7%)
- bardzo dobra lub dobra odpowiedź hemostatyczna na leczenie doraźne: 1071 (90,9%)
- średni ABR w Ameryce Południowej: 7,9/rok
- średni ABR w Unii Europejskiej: 9,0/rok
- odsetek krwawień, w których hemostazę uzyskano 1 wlewie: 74%
- odsetek krwawień, w których hemostazę uzyskano 2 wlewami: 15,2%
- profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 22 chorych podczas 27 zabiegów: dawka FVIII stosowanego okołozabiegowo wyniosła 75-1682 IU/kg i była podana w ciągu 1-12 EDs; utrata krwi była minimalna i żadna z operacji nie wymagała przeprowadzenia transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych
- IR: średnia 2,04 (SD: 1,0) [%/kg/IU]

Bezpieczeństwo

- AEs ogółem: 57 (93,4%); 750 AEs
- wystąpienia inhibitora FVIII: 9 (14,8%); w ciągu pierwszych 18 EDs (mediana wyniosła 9 EDs [zakres: 3-18])
- 6 przypadków wystąpienia inhibitora oraz krwawienie w obrębie lewego przedramienia z powodu nakłucia żyły uznano za ciężkie
- AEs związane z leczeniem: 10 (16,4%), 13 AEs, w tym wystąpienie inhibitora u 9 chorych (inne zdarzenia to zaparcia, wirusowe schorzenia górnych dróg oddechowych i krwawienia w obrębie lewego przedramienia z powodu nakłucia żyły); częstość AEs ocenianych jako \geq możliwie związane z prowadzonym leczeniem wyniosła 0,14% lub 1/723 wlewy
- nie stwierdzono przypadków wirusowego zakażenia podczas wlewów

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- 53 (87%) chorych miało ciężką hemofilię (FVIII \leq 1%)

Tabela 68. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PAC.

PAC (NCT01810666, publikacja Zhao 2017)					
Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne		Okres obserwacji	12 tygodni terapii dorażnej + 12 tygodni profilaktyki	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMIT	IID	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe		Sponsor	Bayer	
Analiza statystyczna	Dla danych ciągłych przedstawiono statystyki podsumowujące, a dla danych kategorycznych podawano częstości.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w dawce 25 IU/kg 3 × tydz.; mogła być podawana w szpitalu albo w domu – 12 tygodni leczenia profilaktycznego następowało po 12 tygodniach leczenia dorażnego • <u>leczenie dorażne (on-demand)</u>: dawka określana przez badacza 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka hemofilia A (aktywność FVIII < 1%) • wiek: 2-16 lat • otrzymywanie wyjściowo terapii dorażnej i brak w wywiadzie profilaktyki stosowanej > 6 miesięcy następujących po sobie • ≥50 EDs na jakiegokolwiek produkty FVIII 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zaburzenia krwawienia inne niż hemofilia A • występowanie inhibitora FVIII w wywiadzie • trombocytopenia (liczba płytek krwi < 100000/mm³) • stosowanie czynników immunomodulujących podczas trwania badania i w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem • konieczność podania leków w celu tolerowania wlewów FVIII • uszkodzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 2,0 mg/dl) lub choroba wątroby 				
Charakterystyka populacji (N = 183)	mediana wieku (zakres) [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	12,0 (2-15)	bd.	bd.	dorażne: 30 (100%)	pdFVIII: 14 (46,7%) rFVIII: 16 (53,3%)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Skryningowi poddano 33 chorych, z czego do badania włączono 30 pacjentów. Wszyscy chorzy ukończyli badanie. 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba krwawień: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: 22 ○ leczenie dorażne: 422 • liczba chorych z krwawieniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: 11 (36,7%) ○ leczenie dorażne: 30 (100%) • liczba krwawień umiarkowanych i łagodnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: 21 (95,4%) ○ leczenie dorażne: 405 (96,0%) • liczba krwawień ciężkich: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka pierwotna: 1 (4,5%) ○ leczenie dorażne: 17 (4,0%) 				

PAC (NCT01810666, publikacja Zhao 2017)

- bardzo dobra lub dobra odpowiedź hemostatyczna:
 - profilaktyka pierwotna: 95%
 - leczenie doraźne: 94%
- liczba krwawień w obrębie stawów:
 - profilaktyka pierwotna: 16 (72,7%)
 - leczenie doraźne: 282 (66,8%)
- ≤1 wlew konieczna do uzyskania hemostazy:
 - profilaktyka pierwotna: 18 (81,8%)
 - leczenie doraźne: 288 (68,2%)
- ABR:
 - profilaktyka pierwotna: mediana 0 (IQR: 0; 4,0); średnia 3,0 (SD: 5,9)
 - leczenie doraźne: mediana 57,5 (IQR: 44,5; 73,9); średnia 58,9 (SD: 16,6)
- ABR w obrębie stawów:
 - profilaktyka pierwotna: mediana 0 (IQR: 0; 4,0); średnia 2,2 (SD: 4,7)
 - leczenie doraźne: mediana 34,5 (IQR: 26,1; 56,5); średnia 39,5 (SD: 19,6)

Bezpieczeństwo

- TEAEs: 8 (26,7%)
- nie stwierdzono wystąpienia inhibitora FVIII, ciężkich AEs oraz AEs związanych z leczeniem
- wszystkie obserwowane AEs ustąpiły podczas trwania badania; wszystkie AEs były łagodne lub umiarkowane

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie
- w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów z informacjami na temat wlewów oraz krwawień

Tabela 69. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ReCARE*.**ReCARE (NCT02263066, publikacja Li 2017)**

Rodzaj badania	opisowe retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	chorych włączano między 1 grudnia 2007 a 31 maja 2013
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	12 (Chiny)	Sponsor	Bayer
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: profilaktyka trwająca nieprzerwanie ≥12 tygodni, podawana ≥2 × tydz. (pacjenci, którzy łącznie otrzymali ≥80% tygodni leczenia byli uważani za pacjentów poddanych terapii w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej); dawka była zgodna ze stosowaną praktyką lekarską • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: nie dotyczy 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy • udokumentowana ciężka do umiarkowanej hemofilia A (dostęp do kartotek medycznych) • chorych włączano między 1 grudnia 2007, a 31 maja 2013 		

ReCARE (NCT02263066, publikacja Li 2017)

- 2 do < 18 lat
- otrzymywanie częściowej lub całkowitej profilaktyki z wykorzystaniem rekombinowanego lub osoczopochodnego FVIII
- stosowanie profilaktyki lub terapii doraźnej rFVIII

Kryteria wykluczenia

- inne zaburzenia krwawienia (jak na przykład hemofilia B lub choroba von Willebranda)
- brak kompletnych wyników
- udokumentowane wystąpienie inhibitora lub miano przeciwciał ≥ 6 BU w dwóch różnych pomiarach
- trombocytopenia (liczba płytek krwi < 100000/mm³)
- konieczność podania leków w celu tolerowania wlewów FVIII
- nieprawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 2,0 mg/dl)
- klinicznie istotne zaburzenie czynności wątroby
- liczba komórek CD4 < 250/ μ l
- nadwrażliwość na substancję aktywną

	średnia wieku (SD) [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	średnie stężenie FVIII [IU/dl]
Charakterystyka populacji (N = 183)	średnia 7,1 (SD: 4,23)	średnia 30,22 (SD: 17,031) (n=175)	bd.	profilaktyka krótkotrwała (< 3 miesiące): 51 (27,9%) osocze, krioprecypitat i inne nie-pdFVIII osoczopochodne produkty: 19 (10,4%)	średnia 1,224 (SD: 0,7528) (n=164)

Przebieg choroby

- Do badania włączono 183 chorych. Wszyscy ukończyli próbę. 183 pacjentów włączono do oceny FAS, natomiast 181 chorych stanowiło populację *per-protocol* (jeden pacjent otrzymał regularną profilaktykę rFVIII w wieku > 18 lat, a drugi otrzymał pierwszą regularną profilaktykę rFVIII w wieku < 10 tygodni).

Skuteczność kliniczna

- liczba krwawień: 564
- liczba chorych z krwawieniem: 106 (58,6%)
- średni ABR w obrębie stawów: 4,91 (SD: 8,110)
- średni ABR: 8,44 (SD: 10,892)

Bezpieczeństwo

- wystąpienie inhibitora: 5 (2,7%), 6 zdarzeń, w tym 5 o niskim mianie inhibitora i 1 o wysokim mianie inhibitora
- za ciężkie uznano wystąpienie u 1 chorego inhibitora z wysokim mianem
- ADRs: 7 u 6 (3,3%) chorych
- u jednego chorego odnotowano ADRs w obrębie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w postaci wylewu krwi do stawu – w 1. stopniu ciężkości

Uwagi

- badanie otrzymało 6/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny oraz retrospektywny charakter badania)
- w badaniu porównano wyniki przed zastosowaniem leczenia profilaktycznego i po jego wdrożeniu; w niniejszym raporcie opisano wyniki jedynie po zastosowaniu leczenia profilaktycznego (w próbie podano wyniki dotyczące pierwszego okresu profilaktyki trwającej nieprzerwanie przez

ReCARE (NCT02263066, publikacja Li 2017)

12 tygodni); podczas badania pacjenci otrzymywali leczenie profilaktyczne z przerwami maksymalnie przez 6 okresów profilaktycznych

- średnia aktywność FVIII wynosiła 1,224 (SD: 0,7528)

16.8.3 AdvateTabela 70. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Auerswald 2012*.**Auerswald 2012 (NCT00157157)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne		Okres obserwacji	do 75 EDs lub trzech lat	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMIT	IID	
Liczba ośrodków	24 (włącznie ośrodkami z pacjentami, którzy nie otrzymali terapii)		Sponsor	Baxter	
Analiza statystyczna	Informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa wyrażone zostały poprzez medianę (zakres) i średnie (SD). Ocena średniorocznej częstości krwawienia została przeprowadzona jako analiza <i>post-hoc</i> .				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nd. • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w dawce 25-50 IU/kg 3-4 × tydz. lub w schemacie zmodyfikowanym, który był zależny od decyzji badacza; rodzaj stosowany schematu terapii zależał od badacza i mógł być zmieniony w każdym momencie • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: możliwe, nie przedstawiono szczegółów 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność FVIII \leq2%) • < 6 lat • PUPs lub MTPs • chorzy mogli otrzymać do 3 wlewów rAHF-PFM w ciągu 28 dni przed włączeniem w celu leczenia epizodów krwawienia i do trzech między włączeniem a pierwszym wlewem związanym z oceną przyrostowego stopnia poprawy 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie wykrywalnego inhibitora FVIII • nadwrażliwość na rAHF-PFM • leczenie produktem FVIII innym niż rAHF-PFM 				
Charakterystyka populacji (N = 59)	mediana wieku w momencie włączenia (zakres) [miesiące]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	7 (zakres: 14 dni - 16 miesięcy)	bd.	biała: 37 (67%) biała/czarna: 2 (4%) biała/żółta: 1 (2%) czarna: 5 (9%) latynoska: 9 (16%) indyjska: 1 (2%)	PUPs: 18 (32,7%) MTPs: 37 (67,3%)	bd.
Przepływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączono 66 pacjentów, z czego leczenie otrzymało 55 (83,3%) chorych - 6 chorych 				

Auerswald 2012 (NCT00157157)

nie przeszło skryningu, 1 został uznany za utraconego z obserwacji (*lost to follow-up*) i został wykluczony z badania po niestawieniu się na dwie wizyty kontrolne, 3 zrezygnowało z badania, a 1 został wykluczony przez badacza z uwagi na niskie stężenie hemoglobiny przed włączeniem. 11 (20%) zakończyło badanie przedwcześnie – 1 z powodu wystąpienia inhibitora, aby mieć możliwość wzięcia udziału w innej próbie międzynarodowej dotyczącej ITI, 1 została wycofana przez badacza z uwagi na podanie innego leczenia niż rAHF-PFM znacznie poza dozwolonymi 28 dniami przed skryningiem, 1 został utracony z obserwacji (*lost to follow-up*), 1 został decyzją badacza wykluczony z próby podczas terapii ITI, 1 otrzymał lek przez przypadek, mimo niespełnienia kryteriów skryningu, a 6 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu z powodów nie związanych ze stosowanym lekiem.

Skuteczność kliniczna

- liczba krwawień leczonych podaniami doraźnymi: 517
- liczba chorych z krwawieniem: 44/55 (80%)
- liczba krwawień w obrębie stawów: 96 (18,6%)
- odpowiedź hemostatyczna (na 466 krwawień):
 - bardzo dobra: 258 (55,4%)
 - dobra: 177 (38,0%)
 - umiarkowana: 30 (6,4%)
 - brak: 1 (0,2%)
- liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy (na 517 krwawień):
 - 1: 356 (68,9%)
 - 2: 107 (20,7%)
 - 3: 35 (6,8%)
 - ≥4: 19 (3,7%)
- średnioroczna częstość występowania epizodów krwawień (mediana [zakres]): 4,83 (0,00-33,71)
- profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 27 chorych podczas 27 zabiegów: skuteczność hemostatyczna podczas operacji została oceniona jako bardzo dobra w przypadku 18/22 (82%) operacji i jako dobra w przypadku 4/22 (18%); skuteczność hemostatyczna po operacji została oceniona jako bardzo dobra w przypadku 23/25 (92%) operacji i jako dobra w przypadku 2/25 (8%); rzeczywista utrata krwi oceniana jako % przewidywalnej maksymalnej utraty była ≤ 100% dla wszystkich operacji (mediana 20% [zakres: 0,01-100%])

Bezpieczeństwo

- jakiegokolwiek AEs: 53 (96,4%), 931 AEs
- wystąpienie inhibitora: 16 (29,1% [95% CI: 17,1%; 41,1%]; wszyscy chorzy mieli ciężką hemofiliją A), w tym potwierdzone HT u 12,7% (95% CI: 3,9%; 21,5%), a potwierdzone LT 16,4% (95% CI: 6,6%; 26,1%)
- ciężkie AEs: 28 (50,9%), 46 SAEs
- mediana czasu do wystąpienia inhibitora wyniosła 13 (zakres: 6-26) EDs, w tym dla LT 13 (zakres: 9-26) EDs, a dla HT 13 (zakres: 6-18)
- wśród 855 nie uznanych za ciężkie AEs, 14 zdarzeń u 8 chorych było związane z leczeniem, ale żadne nie zostało uznane za poważne
- 16 SAEs związanych z leczeniem u 16 chorych było wystąpieniem inhibitora
- większość AEs nie uznana za ciężkie

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- do próby włączano chorych zarówno z ciężką, jak i umiarkowaną ciężką hemofiliją A

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EPIC.

EPIC (NCT01376700; Auerswald 2015)					
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji z historyczną grupą kontrolną		Okres obserwacji	badanie zostało przedwcześnie zakończone	
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTMIT	IIIC	
Liczba ośrodków	bd.		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna	Hipoteza zerowa (zgodnie z którą historyczna częstość występowania inhibitora wynosi 30%) vs hipoteza alternatywna (częstość inhibitora < 30%), była weryfikowana na poziomie istotności 2,5%, z użyciem jednostronnego testu opartego na aproksymacji normalnej dwumianowego rozkładu prawdopodobieństwa. Odrzucenie hipotezy zerowej było równoznaczne z przyjęciem hipotezy alternatywnej (częstość występowania inhibitora < 30%).				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nd. • <u>profilaktyka pierwotna</u>: dawka początkowa rAHF-PFM 25 ± 5 IU/kg raz na tydzień poprzez obwodowy wlew dożylny; leczenie miało się rozpocząć przed pierwszymi urodzinami – rekomendowano jego rozpoczęcie tuż po ustanowieniu dostępu dożylnego (zwykle między 6 a 9 miesiącem życia); leczenie mogło zostać rozpoczęte przed lub w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia wymagającego w ocenie badacza podania FVIII; pierwsze 10 wlewów chorzy otrzymywali w ośrodkach leczenia hemofilii, kolejne mogły być podawane poza takim ośrodkiem przez odpowiednio wyszkolony personel lub opiekunów; w sytuacji braku krwawienia dawka początkowa była kontynuowana przez pierwsze 20 EDs lub tak długo jak to było możliwe; dawka wlewów mogła być zwiększona do dwóch lub trzech razy na tydzień w przypadku zwiększenia częstości krwawień; dawka maksymalna w leczeniu profilaktycznym wyniosła 50 (±5) IU/kg; po pierwszym krwawieniu do stawów możliwe było zastosowanie wlewów w dawce 25-50 (±5) IU/kg 2 × tydz. – schemat ten był obowiązkowy po wystąpieniu 2. krwawienia • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: rAHF-PFM w dawce od 25 (±5) do 50 (±5) IU/kg (stężenie FVIII w osoczu nie mogło przekraczać 100% wartości prawidłowych, z wyjątkiem sytuacji krwotoku wewnątrzczaszkowego); dawka nie opóźniała dawki profilaktycznej 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy • ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność FVIII ≤2%) • < 1. rok życia • ≤3 EDs na jakikolwiek produkt FVIII lub produkt zawierający FVIII (co odpowiada definicji MTPs) stosowany w leczenie łagodnych (<i>minor</i>) krwawień (np. krwawień wymagające maksymalnie 2 wlewów) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stan zdrowia pacjenta zagrażający życiu (ciężki uraz) • inne zaburzenia hemostazy niż hemofilia A (wrodzone lub nabyte) • inna klinicznie istotna przewlekła choroba niż hemofilia A • konieczność operacji w momencie włączenia do badania • występowania inhibitora (≥0,6 BU) w momencie rozpoczęcia badania 				
Charakterystyka populacji (N = 59)	mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia profilaktycznego (zakres) [miesiące]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	mediana: 49 (zakres: 11-52)	bd.	biała: 18 (94,7%)	PUPs: 11 (57,9%) MTPs: 8 (42,1%)	bd.

EPIC (NCT01376700; Auerswald 2015)

Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania zrekrutowano 22 chorych, z czego 20 spełniło kryteria włączenia, a 19 otrzymało leczenie. Badanie z powodu jego przedwczesnego zakończenia ukończyło w pełni 3 (15,8%) chorych. W przypadku pozostałych 16 chorych, którzy nie ukończyli próby, u 8 (42,1%) stwierdzono wystąpienie inhibitora (nie ukończyli oni jednak 6-miesięcznego okresu obserwacji), a 8 bez inhibitora zostało wycofanych z badania z powodu jego przedwczesnego zakończenia.
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> liczba krwawień: 193, w tym 1 ciężkie liczba chorych z krwawieniem: 19 (100%)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor FVIII: 8 (42,1%), u trzech wysokie miano, u pozostałych niskie 9 z 15 poważnych AEs zostało uznanych za związane z prowadzonym leczeniem, dodatkowo jeden przypadek niskiego miana inhibitora, który nie został potwierdzony i nie został uznany za ciężki u 11 chorych stwierdzono 15 poważnych AEs nie stwierdzono nowych klinicznych objawów związanych z oceną bezpieczeństwa leku
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> badanie otrzymało 6/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny oraz brak analizy wyników w warstwach) u wszystkich analizowanych chorych występowała ciężka hemofilia A w badaniu historyczna grupa kontrolna stanowiła odniesienie dla hipotezy próby – czy zastosowanie analizowanego leczenia spowoduje co najmniej 50% zmniejszenie częstości występowania inhibitora FVIII w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej otrzymującej standardową profilaktykę ponieważ odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie inhibitora, wskazywał na to, że cel badania nie jest możliwy do osiągnięcia przy założonej liczbie pacjentów, próba została przerwana przedwcześnie

Tabela 72. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Blanchette 2008*.**Blanchette 2008 (Blanchette 2008, Fischer 2011)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramiennie, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	≥50 EDs lub 6 miesięcy
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	23 (Ameryka Północna i Europa)	Sponsor	Baxter
Analiza statystyczna	Informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa wyrażone zostały poprzez średnią, medianę, SD, zakres i IQR. Dla różnic między grupami oraz współczynników regresji obliczono 95% przedziały ufności.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: dożylnie podanie rAHF-PFM w bolusowej dawce 50 IU/kg w 5 ml przez około 5 min (maksymalna szybkość wlewu 10 ml/min) <u>profilaktyka pierwotna</u>: dostosowane indywidualnie przez badacza w postaci: standardowej profilaktyki rAHF-PFM, podawanej w dawce 25-50 IU/kg 3-4 × tydz. (przez co najmniej 46 tyg. na rok) lub leczenie zmodyfikowane (długotrwałe leczenie różniące się schematem od standardowej profilaktyki); możliwa była zmiana schematu leczenia <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: możliwe, nie przedstawiono szczegółów 		

Blanchette 2008 (Blanchette 2008, Fischer 2011)

- Kryteria włączenia**
- ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $\leq 2\%$)
 - < 6 lat
 - PTPs
 - ≥ 50 dni ekspozycji na produkty FVIII

- Kryteria wykluczenia**
- inne zaburzenia hemostazy niż hemofilia A (wrodzone lub nabyte)
 - występowanie wykrywalnego inhibitora na FVIII (> 1 BU) lub jego obecność w wywiadzie

Charakterystyka populacji (N = 59)	średni wiek (SD) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	3,1 (1,5)	bd.	biała: 48 (90,6%) Afroamerykanie: 3 (5,6%) nieokreślona: 2 (3,8%)	profilaktyka (tylko): 39 (73,6%) dorażne (tylko): 5 (9,4%) oba rodzaje: 9 (17,0%)	bd.

- Przebieg chorych**
- Do badania włączono 53 chorych. Wszyscy ukończyli próbę.

- Skuteczność kliniczna**
- liczba krwawień poddanych analizie *per-protocol*: 409
 - liczba chorych z krwawieniem: 44/53 (83%)
 - liczba krwawień spontanicznych: 73 (17,8%)
 - liczba krwawień pourazowych: 198 (48,4%)
 - liczba krwawień niesklasyfikowanych: 136 (33,3%)
 - liczba krwawień pooperacyjnych: 2 (0,5%)
 - odpowiedź hemostatyczna (na 354 krwawienia):
 - bardzo dobra lub dobra: 332 (93,8%)
 - umiarkowana (określona jako *fair*): 17 (4,8%)
 - brak danych: 5 (1,4%)
 - liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy (na 354 krwawienia):
 - 1: 277 (78,2%)
 - 2: 42 (11,9%)
 - 3: 19 (5,4%)
 - ≥ 4 : 16 (4,5%)
 - średnioroczna częstość występowania epizodów krwawień (mediana [zakres]) podczas standardowej profilaktyki:
 - ABR: 4,0 (zakres: 0,0-27,1)
 - ABR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-5,8)
 - AsBR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-4,3)
 - AtBR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-1,4)
 - średnioroczna częstość występowania epizodów krwawień (mediana [zakres]) podczas profilaktyki zmodyfikowanej:
 - ABR: 4,4 (zakres: 0,0-37,7)
 - ABR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-6,1)
 - AsBR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-6,0)
 - AtBR w obrębie stawów: 0,0 (zakres: 0,0-5,3)
 - średnioroczna częstość występowania epizodów krwawień (mediana [zakres]) podczas leczenia dorażnego:
 - ABR: 24,4 (zakres: 8,9-53,2)
 - ABR w obrębie stawów: 14,2 (zakres: 0,0-34,5)

Blanchette 2008 (Blanchette 2008, Fischer 2011)

- AsBR w obrębie stawów: 13,0 (zakres: 0,0-24,4)
- AtBR w obrębie stawów: 1,2 (zakres: 0,0-14,4)
- profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 7 chorych, z czego 5 zabiegów poddano analizie: wskaźnik rzeczywistej/przewidywanej utraty krwi był nieznaczny; śródoperacyjna i pooperacyjna skuteczność hemostatyczna została u 3 chorych z wykonaną analizą oceniona na bardzo dobrą/dobłą
- Dane dla chorych z ciężką hemofilią A (n = 46):
 - liczba krwawień: 202
 - liczba chorych z krwawieniem: 35 (76%)
 - liczba krwawień w obrębie stawów: 42 (21%)
 - ABR (mediana [IQR]): 3,1 (0,4; 6,6)
 - ABR w obrębie stawów: 0 (0; 2,2)
- Ocena parametrów farmakokinetycznych (populacja ITT)
 - IR: średnia 1,88 (SD: 0,42) [(IU/dl)/(IU/kg)]
 - $t_{1/2}$: średnia 9,71 (SD: 1,89) [h]
 - $AUC_{(0-last)}$: średnia 1260 (SD: 430) [IU·h/dl]
 - CL: średnia 4,43 (SD: 1,40) [ml/h·kg]
 - MRT: średnia 12,2 (SD: 3,1) [h]
 - V_{SS} : średnia 51,4 (SD: 12,3) [ml/kg]
 - C_{max} : średnia 95,0 (SD: 22,4) [IU/dl]

Bezpieczeństwo

- jakiegokolwiek AEs: 52 (8,1%), 552 AEs
- wystąpienia inhibitora: 0 (0%)
- odnotowano 15 ciężkich AEs
- 6 AEs niebędących ciężkimi zostało uznane za związane z leczeniem; wszystkie one zostały wyleczone całkowicie
- żadne AEs nie doprowadziło do wykluczenia z badania
- odnotowano 537 AEs nieuznanych za ciężkie; nie stwierdzono toksyczności rAHF-PFM związanej z oceną parametrów hematologicznych i chemii klinicznej

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- do próby włączano chorych zarówno z ciężką, jak i umiarkowaną ciężką hemofilią A
- poza wynikami z publikacji głównej, przedstawiono również dane z publikacji *Fischer 2011*, gdzie podano informacje na temat chorych w wieku < 18 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII < 1%)

Tabela 73. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tarantino 2004*.**Tarantino 2004 (Tarantino 2004, Fischer 2011)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	mediana: 293 (IQR: 261; 336) dni (dane na podstawie publikacji <i>Fischer 2011</i>)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	W badaniu przedstawiono statystyki opisowe. 95% przedział ufności dla częstości epizodów krwawienia obliczano z wykorzystaniem modelu Poissona.		

Tarantino 2004 (Tarantino 2004, Fischer 2011)

Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: dwie dożylne dawki w postaci 50 ± 5 IU/kg (druga dawka musiała być taka sama jak pierwsza), przy maksymalnej szybkości wlewu 10 ml/min (okres między dwoma wlewami wynosił co najmniej 72 godz. i nie więcej niż 4 tyg.) • <u>profilaktyka pierwotna</u>: rAHF-PFM w dawce 25-40 IU/kg 3-4 × tydz. lub co drugi dzień (dawka > 40 IU/kg była dozwolona w szczególnych wypadkach, np. przewidywanej zwiększonej aktywności fizycznej, o czym decydował badacz); leczenie kontynuowano przez co najmniej 75 EDs – po tym okresie chory mógł nadal otrzymywać terapię zgodnie z protokołem próby lub w schemacie dobranym przez badacza • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: dodatkowo z użyciem rAHF-PFM 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $\leq 2\%$) • ≥ 10 lat • ≥ 150 dni ekspozycji na produkty FVIII • liczba limfocytów CD4+ u osób z HIV-1 musiała być $\geq 400/\text{mm}^3$ (udokumentowane w dwóch następujących po sobie pomiarach w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem) • masa ciała > 35 kg 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba wątroby • nadwrażliwość na rFVIII • obecne lub planowane leczenie immunomodulujące • obecność inhibitora FVIII (> 1 BU) na początku badania (chorzy z obecnością inhibitora z mianem $\leq 1,0$ BU, u których stwierdzono oczekiwaną odpowiedź na terapię byli włączani do badania) • liczba limfocytów CD4+ u osób z HIV-1 musiała być $< 400/\text{mm}^3$ (udokumentowane w dwóch następujących po sobie pomiarach w ciągu 12 mies. przed włączeniem) 				
Charakterystyka populacji (N = 47)	mediana wieku (IQR) [lata]	mediana BMI (IQR) [kg/m^2]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	13,9 (12,2; 15,8)	BMI: 19,7 (17,8; 23,2) [kg/m^2]	bd.	bd.	bd.
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączono 111 pacjentów. Na podstawie informacji z publikacji Fischer 2011 można stwierdzić, że uwzględniono w nim 47 chorych w wieku 10-17 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII < 1%). 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Dane dla chorych z ciężką hemofilią A (n = 47) • liczba krwawień: 255 • liczba chorych z krwawieniem: 39 (83%) • liczba krwawień w obrębie stawów: 128 (50%) • ABR (mediana [IQR]): 3,3 (1,1; 6,6) • ABR w obrębie stawów: 1,4 (0; 3,6) • Dane dla populacji ogólnej: • ABR (średnia [zakres]): 7,3 (0,0-46,6) • AsBR (średnia [zakres]): 4,1 (0,0-26,1) • AtBR (średnia [zakres]): 6,1 (0,0-25,4) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono osobnych danych dla chorych w wieku < 18 lat 				

Tarantino 2004 (Tarantino 2004, Fischer 2011)

- Uwagi
- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
 - zaplanowano przerwanie badania, jeśli u > 1 chorego stwierdzono wysokie miano inhibitora lub u > 2 pacjentów niskie miano inhibitora
 - w głównej publikacji *Tarantino 2004* przedstawiono niewiele danych na temat chorych w wieku < 18 lat, więcej danych przedstawiono w publikacji *Fischer 2011*, gdzie podano informacje na temat chorych w wieku < 18 lat z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII < 1%)
 - do próby włączano pacjentów w wieku ≥ 10 lat; przedstawiono wyniki jedynie dla pacjentów w wieku < 18 lat

16.8.4 NovoEightTabela 74. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *guardianTM1*.***guardianTM1 (NCT00840086; publikacja Lentz 2013)***

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	średnia EDs na lek: 85 (zakres: 11-172) w okresie 6 miesięcy udziału w badaniu
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (15 krajów)	Sponsor	Novo Nordisk A/S
Analiza statystyczna	Wielkość próby została oszacowana, aby umożliwić odpowiednią ocenę bezpieczeństwa w postaci wystąpienia inhibitora FVIII. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zapadalność na inhibitory FVIII ($\geq 0,6$ BU), którą wyznaczono – wraz z górną granicą jednostronnego 97,5% przedziału ufności – z użyciem dokładnego testu bazującego na rozkładzie dwumianowym. Parametry farmakokinetyczne oceniano przy użyciu standardowych metod niekompartmentowych z normalizacją do dawki planowej. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w dawce 20-40 IU/kg co drugi dzień lub w dawce 20-50 IU/kg 3 x w tyg., podawana jako wlew dożylny (ok. 1-2 ml/min), u większości pacjentów lek pacjenci podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna, wszyscy pacjenci rozpoczynali przyjmowanie leku w dawce 20 IU/kg (dawka ta mogła być modyfikowana decyzją badacza) • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: leczenie w momencie rozpoznania w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-65 lat • osoby płci męskiej • ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $\leq 1\%$) • brak inhibitorów czynnika VIII • ≥ 150 EDs dni ekspozycji (1 dzień, w którym została podana ≥ 1 dawka FVIII) na jakikolwiek produkt FVIII 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie inhibitora czynnika VIII w wywiadzie • zwiększone ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego • niedobór odporności definiowany jako liczba limfocytów CD4+ < 200/μl 		

guardianTM1 (NCT00840086; publikacja Lentz 2013)

	średni wiek (SD) [lata]	średnia masa ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
Charakterystyka populacji (N = 24)	14 (1,6)	52,6 (12,7)	biała: 16 (66,7%) czarna lub afroamerykańska: 2 (8,3%) azjatycka: 2 (8,3%) inne: 4 (16,7%)	profilaktyka (tylko): 4 (16,7%) inne niż profilaktyka (tylko): 9 (37,5%) oba rodzaje: 11 (45,8%) brakujące dane: 0 (0,0%)	pdFVIII: 21 (87,5%) rFVIII: 2 (8,3%) oba rodzaje: 1 (4,2%) brakujące dane: 0 (0,0%)
Przebieg choroby	<ul style="list-style-type: none"> • Skryningowi w badaniu poddano 172 pacjentów, z czego do próby włączono 150 chorych (pacjentów wykluczono z uwagi na brak dokumentacji odnośnie wcześniej ekspozycji ≥ 150 EDs [13 chorych] oraz innych przyczyn [9 chorych]). Czterech chorych (w tym 1 dziecko) zostało wycofanych z powodu: AEs w postaci łagodnego zmęczenia, przyjęcia innego FVIII, utraty z obserwacji oraz ujawnieniu pozytywnego testu na inhibitor FVIII już po włączeniu do badania. Badanie ukończyło 146 (97,3%) chorych. 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • 12-17 lat (N = 24) • liczba krwawień ogółem: 67 • odsetek chorych z krwawieniem: 15 (63%) • liczba krwawień: <ul style="list-style-type: none"> o spontanicznych: 38 (56,7%) o pourazowych: 25 (37,3%) o łagodnych: 61 (91,0%) o ciężkich: 6 (9,0%) • liczba krwawień (%) z odpowiedzią hemostatyczną: <ul style="list-style-type: none"> o bardzo dobrą: 20 (29,9%) o dobrą: 28 (41,9%) o umiarkowaną: 18 (26,9%) o bez takiej odpowiedzi: 1 (1,5%) • liczba wlewów (%) konieczna do uzyskania hemostazy: <ul style="list-style-type: none"> o 1: 43 (64,2%) o 2: 17 (25,4%) o 3: 5 (7,5%) o ≥ 4: 2 (3,0%) • średnioroczna częstość występowania krwawień (mediana [IQR]; średnia z użyciem modelu Poissona [95% CI]): <ul style="list-style-type: none"> o ogółem: 3,98 (6,82); 5,55 (3,35; 9,19) o spontaniczne: 1,95 (4,87); 3,15 (1,73; 5,72) o pourazowe: 0,00 (2,04); 2,07 (1,00; 4,29) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 14 (58,3%) • inhibitor FVIII: 0 (0%) • nie stwierdzono istotnych zmian w ocenie badań fizykalnych oraz parametrów laboratoryjnych 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny) • u wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie występowała ciężka hemofilia A (FVIII $\leq 1\%$) • w badaniu uwzględniono 150 pacjentów – 24 w wieku 12-17 lat i 126 w wieku ≥ 18 lat – w raporcie opisano jedynie pierwszą podgrupę • EDs – dni ekspozycji 				

Tabela 75. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *guardian*TM2.

<i>guardian</i> TM 2 (NCT00984126; publikacje <i>Ozelo 2015</i> i <i>Lentz 2016</i>)					
Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne		Okres obserwacji	451,6 pacjento-lat; 320 EDs; średnia ekspozycja na pacjenta: 361,6 EDs w okresie ponad 4 lat udziału w badaniu	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IID	
Liczba ośrodków	52 (19 krajów, w tym Polska)		Sponsor	Novo Nordisk A/S	
Analiza statystyczna	Średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) ze względu na przyczynę oraz miejsce krwawienia estymowano przy użyciu modelu Poissona z uwzględnieniem nadmiernego rozproszenia i przedstawiono wraz z 95% przedziałami ufności; obliczono ponadto mediany ABR.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w dawce 20-50 IU/kg co drugi dzień lub w dawce 20-60 IU/kg 3 × w tyg., u większości pacjentów lek pacjenci podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: podawany doraźnie w przypadku wystąpienia krwawień 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli i dzieci wcześniej leczeni • osoby płci męskiej z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII ≤1%) • pacjenci, którzy ukończyli próby <i>guardian</i>TM3 i <i>guardian</i>TM1 • brak inhibitorów czynnika VIII 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji (N = 78)	średni wiek (SD) [lata]	średnia masa ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	bd.	bd.	biała: 84%	PTPs: 78 (100%)	bd.
Przepływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Z 201 pacjentów poddanych skryningowi leczenie otrzymało 200 (99,5%) chorych. W momencie odcięcia danych w dniu 31 grudnia 2013 r. 68 (33,8%) pacjentów przerwało udział w próbie z powodu: AEs (3 chorych, w tym schizofrenia, krwotok podtwardówkowy, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), braku stosowania się do protokołu badania (2), spełnienia kryteriów wykluczenia (12) oraz innych przyczyn (51, w tym przeniesienie do innego badania klinicznego, leczenie innym czynnikiem koagulacyjnym lub wycofanie zgody na udział w badaniu). Badanie ukończyło 132 (66%) chorych. 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • 0-5 lat (N = 27) vs 6-11 lat (N = 28) vs 12-17 lat (N = 23) (451,6 pacjento-lat): • liczba krwawień ogółem: 147 vs 205 vs 146 • odsetek chorych z krwawieniem: 20 (74,1%) vs 22 (78,6%) vs 21 (91,3%) • liczba krwawień: <ul style="list-style-type: none"> ○ spontanicznych: 53 (36,1%) vs 44 (21,5%) vs 84 (57,5%) ○ pourazowych: 94 (63,9%) vs 161 (78,5%) vs 61 (41,8%) ○ łagodnych/umiarkowanych: 132 (89,8%) vs 185 (90,2%) vs 126 (86,3%) ○ ciężkich: 15 (10,2%) vs 20 (9,8%) vs 20 (13,7%) • liczba krwawień (%) z odpowiedzią hemostatyczną: <ul style="list-style-type: none"> ○ bardzo dobrą: 104 (70,7%) vs 123 (60,0%) vs 51 (34,9%) ○ dobrą: 31 (21,1%) vs 62 (30,2%) vs 76 (52,1%) ○ umiarkowaną: 11 (7,5%) vs 19 (9,3%) vs 17 (11,6%) 				

guardianTM2 (NCT00984126; publikacje *Ozelo 2015* i *Lentz 2016*)

- o bez takiej odpowiedzi: 1 (0,7%) vs 1 (0,5%) vs 0 (0,0%)
- liczba wlewów (%) konieczna do uzyskania hemostazy:
 - o 1: 110 (74,8%) vs 146 (71,2%) vs 97 (66,4%)
 - o 2: 25 (17,0%) vs 31 (15,1%) vs 28 (19,2%)
 - o 3: 10 (6,8%) vs 12 (5,9%) vs 9 (6,2%)
 - o ≥4: 2 (1,4%) vs 16 (7,9%) vs 12 (8,3%)
- średnioroczna częstość występowania krwawień (mediana [IQR]; średnia z użyciem modelu Poissona [95% CI]):
 - o ogółem: 1,22 (4,27); 2,45 (1,56; 3,85) vs 1,88 (4,75); 3,14 (2,24; 4,40) vs 1,57 (4,0); 2,50 (1,59; 3,93)

Bezpieczeństwo

- ogólnie uznano, że lek był dobrze tolerowany – nie stwierdzono nieoczekiwanych jakichkolwiek i ciężkich AEs
- inhibitor FVIII: 0 (0%)
- nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- u wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie występowała ciężka hemofilia A (FVIII ≤1%)
- w opisie charakterystyk wyjściowych przedstawiono informacje na temat 199 pacjentów – 78 w wieku 0-17 lat i 121 w wieku ≥18 lat – w raporcie opisano jedynie pierwszą podgrupę
- w publikacji *Ozelo 2015* przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 1 września 2012 r., a w publikacji *Lentz 2016* dla daty odcięcia danych 31 grudnia 2013 r.
- w opisie wyników w tabeli przedstawiono dane dla najdłuższego okresu obserwacji z publikacji *Lentz 2016*
- EDs – dni ekspozycji

Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *guardianTM3*.**guardianTM3 (NCT01138501; publikacja *Kulkarni 2013*)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	średnia EDs na lek: 60 (zakres: 20-104) w okresie 4,5 miesiąca udziału w badaniu
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	26 (11 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Novo Nordisk A/S
Analiza statystyczna	Wielkość próby została oszacowana na podstawie wytycznych EMA, nie przeprowadzono formalnej oceny. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zapadalność na inhibitory FVIII (≥0,6 BU), którą wyznaczono – wraz z górną granicą jednostronnego 97,5% przedziału ufności – z użyciem dokładnego testu bazującego na rozkładzie dwumianowym. Parametry farmakokinetyczne oceniano przy użyciu standardowych metod niekompartmentowych z normalizacją do dawki planowej. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z farmakokinetyki</u>: ocena wykonywana podczas 2. wizyty (jedna dawka stosowanego wcześniej FVIII) oraz podczas 3. wizyty (jedna dawka NovoEight na dwóch kolejnych wizytach) • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w dawce 25-50 IU/kg co drugi dzień lub w dawce 25-60 IU/kg 3 × w tyg., podawana jako poranny powolny wlew dożylny (ok. 1-2 ml/min), u większości pacjentów lek pacjenci podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna 		

guardianTM3 (NCT01138501; publikacja Kulkarni 2013)

- **leczenie doraźne (on-demand):** leczenie w momencie rozpoznania w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml

Kryteria włączenia

- wiek 0-11 lat
- chłopcy
- ciężka hemofilia A (aktywność FVIII $\leq 1\%$)
- brak inhibitorów czynnika VIII
- ≥ 50 dni ekspozycji (1 dzień, w którym została podana co najmniej jedna dawka FVIII) na jakikolwiek produkt FVIII

Kryteria wykluczenia

- stwierdzenie inhibitora czynnika VIII w wywiadzie
- zwiększone ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego
- niedobór odporności definiowany jako liczba limfocytów CD4+ < 200/ μ l

	średni wiek (SD) [lata]	średnia masa ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenie, n (%)
Charakterystyka populacji (N = 63)	6,1 (2,9)	24,6 (10,0)	biała: 53 (84,1%) azjatycka: 6 (9,5%) inne: 4 (6,3%)	profilaktyka (tylko): 45 (71,4%) inne niż profilaktyka (tylko): 15 (23,8%) oba rodzaje: 3 (4,8%)	osoczo pochodny FVIII: 31 (49,2%) rekombinowany FVIII: 32 (50,8%)

Przebieg chorych

- Skryningowi w badaniu poddano 69 pacjentów, z czego do próby włączono 65 chorych. Dwóch (3,1%) pacjentów zostało wycofanych z badania przed ukończeniem pomiarów farmakokinetycznych (nie uwzględniono ich w tej ocenie). Kolejnych trzech pacjentów otrzymało turoktokog alfa, jednak zostało wycofanych z powodu: przyjęcia innego FVIII, niestosowania się do procedur badania oraz wycofania zgody przez rodziców. Badanie ukończyło 60 (92,3%) chorych.

Skuteczność kliniczna

- 0-5 lat (N = 31) vs 6-11 lat (N = 32) vs 0-11 lat (N = 63)
- liczba krwawień ogółem: 53 vs 73 vs 126
- liczba chorych z krwawieniem: 20 vs 21 vs 41
- liczba krwawień:
 - o spontanicznych: 9 vs 31 vs 40
 - o pourazowych: 44 vs 40 vs 84
 - o łagodnych/umiarkowanych: 48 vs 67 vs 115
 - o ciężkich: 5 vs 3 vs 8
- liczba krwawień (%) z odpowiedzią hemostatyczną:
 - o bardzo dobrą: 31 (58,5%) vs 37 (50,7%) vs 68 (54,0%)
 - o dobrą: 20 (37,7%) vs 28 (38,4%) vs 48 (38,1%)
 - o umiarkowaną: 1 (1,9%) vs 4 (5,5%) vs 5 (4,0%)
 - o bez takiej odpowiedzi: 1 (1,9%) vs 1 (1,4%) vs 2 (1,6%)
- liczba wlewów (%) konieczna do uzyskania hemostazy:
 - o 1: 47 (88,7%) vs 55 (75,3%) vs 102 (81,0%)
 - o 2: 5 (9,4%) vs 13 (17,8%) vs 18 (14,3%)
 - o 3: 0 (0,0%) vs 1 (1,4%) vs 1 (0,8%)
 - o ≥ 4 : 1 (1,9%) vs 4 (5,5%) vs 5 (4,0%)
- średnioroczna częstość występowania krwawień (mediana [IQR]; średnia z użyciem modelu Poissona [95% CI]):

guardianTM3 (NCT01138501; publikacja Kulkarni 2013)

- o ogółem: 2,95 (6,14); 4,73 (3,06; 7,30) vs 3,57 (8,68); 5,86 (3,76; 9,13) vs 3,02 (8,50); 5,33 (3,90; 7,28)
- o spontaniczne: 0,00 (0,00); 0,80 (0,43; 1,49) vs 0,00 (2,94); 2,49 (1,20; 5,17) vs 0,00 (2,53); 1,69 (0,94; 3,03)
- o pourazowe: 1,90 (6,14); 3,93 (2,29; 6,72) vs 2,70 (5,67); 3,21 (2,09; 4,93) vs 2,53 (5,89); 3,55 (2,51; 5,03)
- ocena parametrów farmakokinetycznych (0-5 lat, N = 14 i 6-11 lat, n = 14):
 - o IR [(U/ml)/(U/kg)]: 0,0224 (0,0062) vs 0,0248 (0,0056)
 - o t1/2 [h]: 9,99 (1,71) vs 9,42 (1,52)
 - o AUC [IU×h/dl]: 12,21 (4,38) vs 14,36 (3,48)
 - o CL [ml/h/kg]: 4,60 (1,75) vs 3,70 (1,00)

Bezpieczeństwo

- AEs łagodne i umiarkowane
- jakiekolwiek AEs: 32 (50,8%)
- inhibitor FVIII: 0 (0%)
- ciężkie AEs: 3 (4,8%)
- AEs związane z leczeniem: 2, oba uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem
- AEs prowadzące do przerwania terapii: 0 (0%)
- zgony: 0 (0%)
- najczęstsze: zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła (7,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (7,9%) i zdarzenia związane z podaniem nieodpowiedniej dawki leku bądź w nieprawidłowy sposób lub z przedawkowaniem (7,9%)
- nie stwierdzono istotnych zmian w ocenie badań fizykalnych oraz parametrów laboratoryjnych

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- u wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie występowała ciężka hemofilia A (FVIII ≤1%)
- EDs – dni ekspozycji

16.8.5 NuwiqTabela 77. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *GENA-03*.**GENA-03 (Klukowska 2016)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	średnia EDs na leczenie profilaktyczne (SD): 89,8 (22,3)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	15 (7 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Octopharma AG
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe zarówno w ocenie farmakokinetyki, jak i skuteczności. Średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) podczas profilaktyki przedstawiano jako średnią (SD), medianę (zakres) oraz estymowano przy użyciu modelu regresji ujemnej dwumianowej z uwzględnieniem nadmiernego rozproszenia i przedstawiono wraz z 95% przedziałami ufności.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: ludzki rhFVIII podawany był w dawce 50 IU/kg • <u>profilaktyka pierwotna</u>: dawka początkowa 30-40 IU/kg co drugi dzień lub 3 × tydz. • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: dawka oraz czas trwania leczenia był zależny od miejsca i rozciągłości krwawienia oraz kondycji zdrowotnej pacjenta (podobnie było w przypadku leczenia 		

GENA-03 (Klukowska 2016)

około zabiegowego)

- Kryteria włączenia**
- ciężka hemofilia A (aktywność FVIII < 1%)
 - ≥50 dni ekspozycji na produkty FVIII

- Kryteria wykluczenia**
- niedobór odporności definiowany jako liczba limfocytów CD4+ ≤200/μl
 - ciężka choroba serca lub nerek
 - występowanie inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie)
 - otrzymywanie leków immunomodulujących

Charakterystyka populacji (N = 59)

mediana wieku (zakres) [miesiące]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
6,1 (2,97)	26,7 (12,33)	biała: 59 (100%)	profilaktyka: 53 (89,8%)	pdFVIII: 33 (55,9%) rFVIII: 20 (33,9%) pdFVIII lub rFVIII: 6 (10,2%)

Przebieg chorych

- Do analizy farmakokinetyki włączono 26 chorych. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia profilaktycznego włączono 59 chorych. Próbę ukończyło 57 (96,6%) chorych – dwóch chorych przerwało udział w badaniu (jeden po 26 EDs z uwagi na diagnozę choroby von Willebranda, a drugi po 42 EDs z uwagi na niewystarczającą odpowiedź na leczenie).

Skuteczność kliniczna

- liczba krwawień: 108 (krwawienia leczony ludzkim rhFVIII)
- liczba chorych z krwawieniem: 32 (54,2%)
- przyczyna krwawienia, n (%):
 - spontaniczne: 36 (33,3%)
 - pourazowe: 65 (60,2%)
 - inne: 7 (6,5%)
- ABR: średnia 4,12 (SD: 5,22), mediana: 1,90 (zakres: 0-20,7), z użyciem modelu regresji: 4,00 (95% CI: 3,03; 5,28)
- AsBR: średnia 1,50 (SD: 3,32), mediana: 0 (zakres: 0-13,8), z użyciem modelu regresji: 1,40 (95% CI: 0,87; 2,25)
- AtBR: średnia 2,34 (SD: 3,54), mediana: 1,57 (zakres: 0-18,6), z użyciem modelu regresji: 2,31 (95% CI: 1,61; 3,31)
- ABR w obrębie stawów: z użyciem modelu regresji: średnia 1,45 (95% CI: 0,87; 2,42)
- Bardzo dobra lub dobra odpowiedź hemostatyczna:
 - leczenie doraźne (liczba krwawień): 27 (81,8%) w grupie 2-5 lat, 62 (82,7%) w grupie 6-12 lat i 89 (82,4%) w grupie 2-12 lat
- Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy podczas leczenia doraźnego:
 - 1: 68,6%
 - 2: 12,7%
- ocena parametrów farmakokinetycznych (2-12 lat, N = 26, średnia [SD]):
 - IR [%/IU/kg]: 1,88 (0,35)
 - t_{1/2} [h]: 9,73 (2,69)
 - AUC [(h·IU/ml)/(IU/kg)]: 0,23 (0,08), podano wartość AUC znormalizowaną na 1 IU/kg leku
 - CL [ml/h/kg]: 4,89 (1,95)
 - MRT [h]: 12,31 (3,85)
 - V_{ss} [ml/kg]: 54,90 (11,21)
 - C_{max} [(IU/ml)/(IU/kg)]: 0,02 (0,004)
- profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 5 chorych podczas 5 zabiegów: we wszystkich

GENA-03 (Klukowska 2016)

przeprowadzonych operacjach skuteczność hemostatyczna została oceniona jako bardzo dobra

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 38 (64,4%) • wystąpienie inhibitora FVIII: 0 (0%) • 2 AEs możliwe związane z leczeniem: ból pleców i ból głowy • większość łagodnych (99/124), pozostałe umiarkowane (25/124) • nie stwierdzono ciężkich AEs związanych z leczeniem, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i reakcji nadwrażliwości na lek
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny) • wszyscy chorzy mieli ciężką hemofilię (FVIII < 1%)

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GENA-13.

GENA-13 (Klukowska 2018)

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	mediana: 30,1 (zakres: 9,6-53,2), średnia: 29,4 (SD: 6,9) miesiąca; średnia EDS na lek: 415 (SD: 107), mediana: 424 (zakres: 145-802)		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID		
Liczba ośrodków	10 (6 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Octopharma AG		
Analiza statystyczna	Nie zaplanowano formalnej oceny statystycznej – przedstawiono statystyki opisowe.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów • <u>profilaktyka pierwotna</u>: profilaktyka analizowanym lekiem była kontynuowana bez żadnej przerwy w tej samej dawce i odstępach czasowych (EOD lub 3xtydz.), jak w badaniu GENA-03 • <u>leczenie doraźne (on-demand)</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy ukończyli próbę GENA-03 zgodnie z protokołem (czas uczestnictwa w badaniu: ≥ 6 miesięcy i 50 EDS) • PTPs, spełniający kryteria GENA-03 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 				
Charakterystyka populacji (N = 49)	średnia wieku (SD) [lata]	średnia masy ciała (SD) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	6,7 (3,1)	29,3 (SD: 14,2)	biała: 49 (100%)	PTPs: 49 (100%)	bd.
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do próby włączono 49 z 59 dzieci, które ukończyły badanie GENA-03 zgodnie z protokołem. Opisywaną próbę ukończyło 44 (89,8%) chorych – 3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, u 1 stwierdzono złamanie protokołu, a jeden chory zmarł z powodu niewydolności 				

GENA-13 (Klukowska 2018)

wielonarządowej.

Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba krwawień: 336, z czego 311 poddano leczeniu • liczba chorych z krwawieniem: 41 (83,7%) • przyczyna krwawienia, n (%): <ul style="list-style-type: none"> ○ spontaniczne: 81 (24,1%) ○ pourazowe: 209 (62,2%) ○ pooperacyjne, inne lub nieudokumentowane: 46 (13,7%) • 30,1% wszystkich krwawień wystąpiło w stawach • odsetek powodzeń: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: 92,9% ○ 6-12 lat: 80,0% ○ 2-12 lat: 83,0% • liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy podczas leczenia doraźnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1: 71,4% ○ 2: 13,5% • ABR: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: średnia 1,46 (SD: 1,53), mediana 0,82 (zakres: 0-6,3), z użyciem modelu regresji: 1,41 (95% CI: 0,98; 2,04) ○ 6-12 lat: średnia 4,54 (SD: 6,28), mediana 2,6 (zakres: 0-27,8), z użyciem modelu regresji: 4,50 (95% CI: 2,61; 7,75) ○ 2-12 lat: średnia 2,91 (SD: 4,66), mediana 1,72 (zakres: 0-27,8), z użyciem modelu regresji: 2,88 (95% CI: 1,86; 4,46) • AsBR: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: średnia 0,34 (SD: 0,55), mediana 0 (zakres: 0-2,49), z użyciem modelu regresji: 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65) ○ 6-12 lat: średnia 1,05 (SD: 1,33), mediana 0,85 (zakres: 0-5,42), z użyciem modelu regresji: 1,03 (95% CI: 0,63; 1,69) ○ 2-12 lat: średnia 0,67 (SD: 1,05), mediana 0,34 (zakres: 0-5,42), z użyciem modelu regresji: 0,67 (95% CI: 0,44; 1,02) • AtBR: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: z użyciem modelu regresji: 0,92 (95% CI: 0,59; 1,44) ○ 6-12 lat: z użyciem modelu regresji: 2,65 (95% CI: 1,58; 4,46) ○ 2-12 lat: z użyciem modelu regresji: 1,76 (95% CI: 1,16; 2,67) • ABR w obrębie stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: średnia 0,40 (SD: 0,68), mediana 0 (zakres: 0-2,54), z użyciem modelu regresji: 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65) ○ 6-12 lat: średnia 1,36 (SD: 1,79), mediana 0,80 (zakres: 0-6,66), z użyciem modelu regresji: 1,35 (95% CI: 0,80; 2,27) ○ 2-12 lat: średnia 0,85 (SD: 1,39), mediana 0,36 (zakres: 0-6,66), z użyciem modelu regresji: 0,84 (95% CI: 0,53; 1,32) • IR (średnia [SD], mediana [zakres], [%/IU/kg]): <ul style="list-style-type: none"> ○ 2-5 lat: 1,55 (0,39), 1,62 (0,58-2,34) ○ 6-12 lat: 1,90 (0,33), 1,82 (1,50-2,88) ○ 2-12 lat: 1,71 (0,40), 1,74 (0,58-2,88) • profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 14 chorych podczas 24 zabiegów: zastosowano średnio 10,8 (SD: 8,4) wlewów podczas średnio 6,2 (SD: 4,9) EDs, a średnia łączna dawka wyniosła 499,3 (SD: 397,3) IU/kg; skuteczność hemostatyczna została oceniona zarówno przez hematologa, jak i chirurga jako bardzo dobra lub dobra we wszystkich analizowanych 17 zabiegach
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • TEAEs: 317 • wystąpienie inhibitora FVIII: 0 (0%) • 2 TEAEs możliwie związane z leczeniem: łagodna duszność i ciężka gorączka

GENA-13 (Klukowska 2018)

- żaden pacjent nie zakończył udziału w badaniu z powodu TRAEs
- zgon: 1 (2%; niewydolność wielonarządowa na skutek wypadku samochodowego, uznane za niezwiązane z prowadzonym leczeniem)

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- wszyscy chorzy mieli ciężką hemofilię (FVIII < 1%)

Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania NuProtect.**NuProtect (NCT01712438; publikacja Liesner 2018)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne		Okres obserwacji	mediana EDs na lek (zakres): 43,0 (4-120)	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMIT	IID	
Liczba ośrodków	25 (14 krajów)		Sponsor	Octopharma AG	
Analiza statystyczna	Skumulowane częstości występowania inhibitora wraz z 95% przedziałami ufności wyznaczono metodami estymacji Kaplana-Meiera. Roczny wskaźnik krwawień (ABR) obliczano wraz z 95% przedziałem ufności z użyciem modelu Poissona, przedstawiając ponadto standardowe statystyki opisowe: średnią + SD oraz medianę (zakres).				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie przedstawiono • <u>profilaktyka pierwotna</u>: opcja rekomendowana przez badaczy, w dawce 20-50 IU/kg (była zależna od sytuacji zdrowotnej pacjenta); nie był dozwolony żaden inny produkt niż Nuwiq; chory mógł otrzymać lek także w momencie wystąpienia krwawienia; pacjenci mogli być leczeni przez 100 EDs lub maksymalnie do 5 lat • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka hemofilia A (aktywność FVIII < 1%) • brak leczenia jakimkolwiek FVIII lub innymi produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • inne zaburzenia krzepnięcia niż hemofilia A • współwystępujące leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym (do 4 tygodni przed włączeniem) • ciężka choroba serca lub nerek 				
Charakterystyka populacji (N = 66)	mediana wieku w momencie pierwszego leczenia (zakres) [miesiące]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	13,0 (3-135)	bd.	biała: 51 (77,3%) azjatycka: 11 (16,7%) nie-biała: 1 (1,5%) inna: 3 (4,5%)	0 (0%)	nd.
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do pierwszej analizy wstępnej (<i>interim</i>; przedstawionej we włączonej publikacji) zostało włączonych 85 chorych, z których 66 miało ≥ 20 dni ekspozycji na lek lub wystąpił u nich inhibitor w 				

NuProtect (NCT01712438; publikacja Liesner 2018)

ciągu 20 dni ekspozycji (tych pacjentów uwzględniono ostatecznie w analizie).

Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie profilaktyczne (N = 45) • liczba krwawień: 120 • liczba chorych z krwawieniem: 34 (75,5%) • przyczyna krwawienia, n (%): <ul style="list-style-type: none"> ○ spontaniczne: 31 (25,8%) ○ pourazowe: 87 (72,5%) ○ niesklasyfikowane: 2 (1,7%) • ABR, mediana, oszacowana średnia (zakres): 2,40, 3,71 (3,07; 4,43) • AsBR, mediana, oszacowana średnia (zakres): 0, 0,96 (0,65; 1,36) • AtBR, mediana, oszacowana średnia (zakres): 1,20, 2,69 (2,15; 3,32) • AsBR w obrębie stawów: 0 • Odpowiedź hemostatyczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie doraźne (liczba krwawień): 324/353 (91,8%) ○ w podgrupie chorych ze schematem profilaktyki u 45 pacjentów wystąpiło 120 krwawień – u 40 (88,9%) chorych odpowiedź oceniono na dobrą lub bardzo dobrą (w przypadku spontanicznych taką odpowiedź stwierdzono u 43 [95,6%] chorych, a pourazowych u 43 [95,6%]; w przypadków krwawień związanych ze stawami ogółem u 44 [97,8%] chorych, w tym u 44 [97,8%] chorych ze spontanicznymi u 45 [100%] z pourazowymi krwawieniami) • Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy podczas leczenia doraźnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1: 82,1% ○ 2: 10,3% • IR [%/IU/kg]: średnia 1,4 (SD: 0,6), mediana 1,6 • profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 13 chorych podczas 14 zabiegów: z 9 operacji ocenianych w okresie bez wystąpienia inhibitora, skuteczność hemostatyczna została oceniano jako bardzo dobra lub dobra w 8 (89%), a jako umiarkowana w 1 (11%)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • ogólnie dobrze tolerowany, większość AEs łagodna • AEs uznane za związane z leczeniem: 3/66 (4,5%) • wystąpienie inhibitora: 13 (19,7%), w tym wysokie miano przeciwciał (HT): 8 (12,1%), niskie miano przeciwciał (LT): 5 (7,6%) • mediana czasu do wystąpienia inhibitora ogółem wyniosła 10 (zakres: 6-25) EDs, w tym dla HT 11,5 (6-24) dni, a dla LT 8,0 (6-25) • skumulowana częstość występowania inhibitora ogółem wyniosła: 20,8% (95% CI: 10,7%; 31,0%), w tym dla HT 12,8% (95% CI: 4,5%; 21,2%), a dla LT 8,4% (95% CI: 1,3%; 15,6%) • nie odnotowano przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz ciężkich reakcji alergicznych
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny) • wszyscy chorzy mieli ciężką hemofilię (FVIII < 1%)

16.8.6 Elocta

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kids A-LONG*.

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	mediana: 6,12 miesiąca (26,3 tyg.)
-----------------------	--	-------------------------	------------------------------------

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID		
Liczba ośrodków	23 (8 krajów)	Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe (mediana i IQR w ocenie skuteczności), z podziałem na dane dla populacji ogólnej i dwóch kohort wiekowych (< 6 lat i 6 - < 12 lat).				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • związana z oceną farmakokinetyki: w dawce 50 IU/kg (próbki pobierane do 72 godz.) • profilaktyka pierwotna: w postaci dożylnych wlewów, 2 × w tyg. (w dniu 1. w dawce 25 IU/kg i w dniu 4. w dawce 50 IU/kg); modyfikacja dawek (maksymalnie do 80 IU/kg) i odstępu między nimi (minimalnie co 2 dni) były dozwolone (w oparciu o dane farmakoekonomiczne i ocenę krwawienia) • leczenie doraźne (on-demand): nie przedstawiono 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy (z masą ciała ≥ 13 kg) z ciężką hemofilią A (aktywność endogennego FVIII $\leq 1\%$ na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie) • < 12 lat • ≥ 50 EDs na dowolny rekombinowany lub pochodzący z osocza produkt FVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę) • w przypadku osób chorych na HIV wymagano liczby płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$, liczby komórek CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ oraz wirerii < 400 kopii/ml • brak inhibitorów czynnika VIII (obecnie lub w wywiadzie; co najmniej dwa ujemne wyniki testów laboratoryjnych na inhibitora i/lub prawidłowy wynik test odzysku w ciągu pierwszych 50 EDs na FVIII i brak klinicznych objawów spadku odpowiedzi na podanie FVIII) • brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym • zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • inne zaburzenie krzepnięcia niż hemofilia A • reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub immunoglobulina IV • aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna) • klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w próbie • systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem: steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni • operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona) 				
Charakterystyka populacji (N = 78)	mediana wieku (zakres) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	5,0 (1-11)	21,30 (13,0-59,6)	biała: 48 (67,6%) czarna: 9 (12,7%) azjatycka: 5 (7,0%) inna: 9 (12,7%)	doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%) profilaktyka: 63 (88,7%) 1 × tydz.: 3 (4,8%) 2 × tydz.: 13 (20,6%) 3 × tydz.: 31 (49,2%)	bd.

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

co drugi dzień: 16
(25,4%)

Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 71 chorych. 4 chorych przerwało udział w próbie – 1 z powodu AEs, 2 wycofało zgodę, 1 z powodu złamania protokołu. Badanie ukończyło 67 (94,4%) pacjentów.
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> liczba krwawień: 86 odsetek chorych z krwawieniem: 37 (53,6%) bardzo dobra lub dobra odpowiedź hemostatyczna: 89,4% wlewów zast. do leczenia krwawienia 93% krwawień zostało wyleczonych 1 lub 2 wlewami średnioroczna częstość występowania krwawień (mediana [IQR], zakres (< 6 lat vs 6 - < 12 lat vs < 12 lat): <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 0,00 (0,00; 3,96); zakres: 0,0-10,5 vs 2,01 (0,00; 4,04); zakres: 0,0-27,2 vs 1,96 (0,00; 3,96); zakres: 0,0-27,2 spontaniczne: 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-7,9 vs 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-19,8 vs 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-19,8 pourazowe: 0,00 (0,00; 2,01); zakres: 0,0-6,5 vs 0,00 (0,00; 2,12); zakres: 0,0-7,9 vs 0,00 (0,00; 2,04); zakres: 0,0-7,9 spontaniczne w obrębie stawów: 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-6,0 vs 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-14,8 vs 0,00 (0,00; 0,00); zakres: 0,0-14,8 ocena parametrów farmakokinetycznych (0-<6lat vs ≥6 lat-<12 lat; średnia [95% CI]): <ul style="list-style-type: none"> IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,92 (1,80; 2,04) vs 2,44 (2,07; 2,80) t_{1/2} [h]: 12,67 (11,23; 14,11) vs 14,88 (11,98; 17,77) AUC_(0-inf) [IU·h/ml]: 30,04 (26,45; 33,63) vs 41,87 (34,00; 49,75) CL [ml/h/kg]: 3,60 (3,13; 4,07) vs 2,78 (2,44; 3,13) MRT [h]: 17,24 (15,40; 19,07) vs 20,90 (17,06; 24,74) V_{SS} [ml/kg]: 58,58 (54,90; 62,27) vs 52,13 (45,25; 59,01) profilaktykę okołozabiegową zastosowano u 7 chorych podczas 7 zabiegów: w przeprowadzonych operacjach skuteczność hemostatyczna została oceniona jako bardzo dobra w 5 zabiegach (71%) i dobra w 2 (29%)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ogólnie AEs były dobrze tolerowane i były typowe dla populacji dzieci (zaobserwowano 213 AEs) jakiegokolwiek AEs: 59 (85,5%) ciężkie AEs: 5 (7,2%) AEs związane z leczeniem: 2 (2,9%) – ból mięśni i wysypka rumieniowa (w stopniu innym niż ciężki) najczęstsze AEs: kaszel (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13,0%), upadek (8,7%) inhibitor FVIII: 0 (0%) nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także przerwania terapii z powodu AEs i zgonów
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny) analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku EDs – dni ekspozycji wszyscy chorzy mieli ciężką hemofilię (FVIII ≤ 1%)

Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wang 2018.

Wang 2018					
Rodzaj badania	opisowe retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, na podstawie rejestru			Okres obserwacji	średnia EDs 232 (zakres: 133-329) dla wszystkich chorych leczonych FVIII
Skala NICE	6/8			Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	bd.			Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie przedstawiono • <u>profilaktyka pierwotna</u>: rekombinowany FVIII (rFVIII Fc); 64,7% chorych otrzymywało go 2 dni/tydz., 11,8% pacjentów co 3 dni, 17,6% co 4 dni, a 5,9% co 5 dni • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ciężką hemofilią A • wcześniej leczeni rekombinowanym czynnikiem VIII (rFVIII Fc) • chorzy z bazy danych <i>Children's Hospital Los Angeles Haemostasis Thrombosis Centre</i> 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 				
Charakterystyka populacji (N = 17)	mediana wieku (zakres) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	13,9 (2-43) dla całej populacji badania	bd.	bd.	bd.	bd.
Przepływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania na podstawie rejestru włączono 17 chorych z hemofilią A. Wśród nich < 18 lat miało 15 (88%) pacjentów. 				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z krwawieniem: 8/15 (53,3%) • liczba krwawień: 19 <ul style="list-style-type: none"> o spontaniczne: 17 (89,5%) o pourazowe: 2 (10,5%) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie stwierdzono żadnego przypadku inhibitora FVIII 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie otrzymało 6/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny oraz retrospektywny charakter badania) • 17 (100%) chorych miało ciężką HA, ale w publikacji nie podano jej definicji • w badaniu uwzględniono również grupę pacjentów z hemofilią B, która nie została opisana • nie przedstawiono wyników w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) 				

Tabela 82. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASPIRE.

ASPIRE (NCT01454739; publikacja Nolan 2016)					
Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne		Okres obserwacji	mediana: 23,9 tygodni	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMIT	IID	
Liczba ośrodków	bd.		Sponsor	Biogen	
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka indywidualna w postaci 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub dwa razy na tydzień (w dniu 1. w dawce 20-65 IU/kg i w dniu 4. w dawce 40-65 IU/kg); dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 80 IU/kg z częstotnością podania do 2 dni, jeśli było to konieczne, z utrzymaniem odpowiedniej aktywności FVIII i zapobieganiu występowania spontanicznych krwawień ○ profilaktyka cotygodniowa w dawce 65 IU/kg ○ profilaktyka zmodyfikowana u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub podawanej co tydzień (około 65 IU/kg) • <u>leczenie doraźne (<i>on-demand</i>)</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy ukończyli próbę <i>A-LONG</i> lub <i>Kids A-LONG</i> • PTPs, spełniający kryteria <i>A-LONG</i> i <i>Kids A-LONG</i> 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 				
Charakterystyka populacji	mediana wieku (zakres) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wyko-rzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
< 6 lat (N = 30)	4,5 (2-6)	bd.	biała: 20 (66,7%) czarna: 4 (13,3%) azjatycka: 3 (10,0%) inna: 3 (10,0%)	PTPs: 30 (100%)	bd.
6 - < 12 lat (N = 31)	9,0 (6-12)	bd.	biała: 22 (71,0%) czarna: 4 (12,9%) azjatycka: 1 (3,2%) inna: 4 (12,9%)	PTPs: 31 (100%)	bd.
Przepływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączono 61 z 67 dzieci, którzy ukończyli próbę <i>Kids A-LONG</i>. W momencie analizy opisanej w publikacji <i>Nolan 2016</i> (data odcięcia danych 6 stycznia 2014 r.) 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 22 (36,1%) chorych. Żaden chory nie przerwał przedwcześnie badania do tego punktu czasowego. 				
Skuteczność kliniczna	< 6 lat (N = 30) vs 6 - < 12 lat (N = 31) <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z krwawieniem: 9 (30%) vs 16 (51,6%) • liczba krwawień: 23 vs 28 • odpowiedź bardzo dobra lub dobra na pierwsze wlewy: 91,3% vs 92,6% 				

ASPIRE (NCT01454739; publikacja Nolan 2016)

- krwawienia z hemostazą po 1 wlewie leku: 82,6% vs 82,1%
- ABR w grupie profilaktyki indywidualnej: 0,00 (0,00; 2,00) vs 1,54 (0,00; 3,41)
- AsBR w grupie profilaktyki indywidualnej: 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,00 (0,00; 1,75)
- AtBR w grupie profilaktyki indywidualnej: 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,00 (0,00; 1,82)
- AsBR w obrębie stawów w grupie profilaktyki indywidualnej: 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,00 (0,00; 0,00)

Bezpieczeństwo

- AEs zgodne z oczekiwanym profilem w populacji osób z hemofilią
- jakiegokolwiek AEs: 27 (44,3%)
- ciężkie AEs: 6 (9,8%)
- AEs związane z leczeniem: 0 (0%)
- najczęstsze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła (4,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (4,9%), upadek (4,9%), zakażenia wirusowe (4,9%) i wymioty (4,9%)
- inhibitor FVIII: 0 (0%)
- nie stwierdzono przypadków bólu stawów, otarć (*laceration*), bólu głowy, kontuzji, próchnicy i artropatii hemofilowej, ciężkich reakcji alergicznych i anafilaksji na rFVIII Fc oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Uwagi

- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- w badaniu uwzględniono również dorosłych pacjentów z badania *A-LONG* (N = 151), ta grupa nie została opisana w niniejszym raporcie
- opisano interwencje, które stosowano u dzieci w wieku < 12 lat (można je było zmieniać dowolnie); dodatkowo pacjenci z próby *Kids A-LONG*, którzy w czasie trwania badania osiągnęli więcej niż 12 lat mogli otrzymać także profilaktykę podawaną co tydzień lub leczenie doraźne (zależne od typu i ciężkości występującego krwawienia)
- ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rFVIII Fc
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych z grupy leczenia doraźnego lub pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wlewy profilaktycznego leczenia rFVIII Fc (z wyłączeniem podania okołooperacyjnego)

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	24
Tabela 4. Kryteria PICOS.	25
Tabela 5. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.	30
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena Ionoctocogu alfa.	32
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności Ionoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	40
Tabela 8. Wynik oceny jakości badań bez randomizacji według skali NICE.	42
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	46
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> ; Ionoctocog alfa.	47
Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających Ionoctocog alfa (produkt Afstyła); badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	49
Tabela 12. Dawkowanie Ionoctocogu alfa przed i na końcu badania <i>Mahlangu 2016</i>	50
Tabela 13. Analiza farmakokinetyczna; Ionoctocog alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	50
Tabela 14. Roczna częstość epizodów krwawień; Ionoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	52
Tabela 15. Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała; Ionoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	53
Tabela 16. Roczna częstość epizodów krwawień, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku chorych; Ionoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie <i>Stasyshyn 2017</i>	53
Tabela 17. Ocena zużycia leku; Ionoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	54
Tabela 18. Dawkowanie Ionoctocogu alfa; chorzy leczeni profilaktycznie; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	55
Tabela 19. Roczna częstość epizodów krwawień; Ionoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	56
Tabela 20. Ocena zużycia leku; Ionoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	57
Tabela 21. Ocena skuteczności Ionoctocogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	58
Tabela 22. Ocena skuteczności hemostatycznej w profilaktyce okołozabiegowej; Ionoctocog alfa; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	60

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	61
Tabela 24. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	63
Tabela 25. Tolerancja wlewu leku – ocena badaczy i pacjentów; lonoctocog alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	64
Tabela 26. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji porównującego lonoctocog alfa z octocogiem alfa <i>Klamroth 2016</i>	65
Tabela 27. Przepływ chorych w badaniu <i>Klamroth 2016</i> ; lonoctocog alfa vs octocog alfa.....	66
Tabela 28. Kryteria selekcji w badaniu bez randomizacji <i>Klamroth 2016</i>	66
Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>Klamroth 2016</i>	66
Tabela 30. Opis interwencji ocenianej w badaniu <i>Klamroth 2016</i> ; lonoctocog alfa vs octocog alfa.....	67
Tabela 31. Ocena parametrów farmakokinetycznych, z uwzględnieniem korekcji i bez; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i>	68
Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i>	70
Tabela 33. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa i octocogu alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i>	70
Tabela 34. Tolerancja wlewu leku; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i>	71
Tabela 35. Metodyka badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.....	73
Tabela 36. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.....	76
Tabela 37. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.....	80
Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.....	88
Tabela 39. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla.....	94
Tabela 40. Zużycie leku w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	99
Tabela 41. Schematy stosowanego leczenia na początku i na końcu badań opisujących komparatory dla produktu Afstyla (w próbach, w których dopuszczalna była zmiana).....	107
Tabela 42. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	109
Tabela 43. Odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami krwawienia w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	113
Tabela 44. Miejsce wystąpienia krwawienia w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	119
Tabela 45. Odpowiedź hemostatyczna w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	123
Tabela 46. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	128

Tabela 47. Roczna częstość występowania epizodów krwawień w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.....	132
Tabela 48. Profilaktyka okołozabiegowa w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.	140
Tabela 49. Bezpieczeństwo w badaniach opisujących komparatory dla produktu Afstyla.	143
Tabela 50. Zestawienie danych z badań dla produktu Afstyla (lonococog alfa) z danymi z badań dla komparatorów, produkty Kogenate Bayer (octocog alfa), Advate (octocog alfa), NovoEight (turocogog alfa), Nuwiq (simococog alfa), Elocta (efmroococog alfa).	167
Tabela 51. Tabela zestawienia działań niepożądanych na podstawie ChPL Afstyla 2018.	189
Tabela 52. Badania w toku oceniające produkt Afstyla.	193
Tabela 53. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	221
Tabela 54. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	222
Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	223
Tabela 56. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	225
Tabela 57. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych.	230
Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	245
Tabela 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	245
Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	246
Tabela 61. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Stasysbyn 2017</i>	247
Tabela 62. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Mahlangu 2016</i>	251
Tabela 63. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Klamroth 2016</i>	256
Tabela 64. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Barnes 2006</i>	257
Tabela 65. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Giangrande 2002</i>	258
Tabela 66. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>JOS</i>	259
Tabela 67. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Kreuz 2005</i>	261
Tabela 68. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>PAC</i>	263
Tabela 69. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>ReCARE</i>	264
Tabela 70. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Auerswald 2012</i>	266
Tabela 71. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>EPIC</i>	268
Tabela 72. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Blanchette 2008</i>	269
Tabela 73. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Tarantino 2004</i>	271
Tabela 74. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>guardianTM1</i>	273
Tabela 75. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>guardianTM2</i>	275
Tabela 76. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>guardianTM3</i>	276
Tabela 77. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>GENA-03</i>	278

Tabela 78. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>GENA-13</i>	280
Tabela 79. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>NuProtect</i>	282
Tabela 80. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kids A-LONG</i>	283
Tabela 81. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wang 2018</i>	286
Tabela 82. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ASPIRE</i>	287

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	39
Wykres 2. Przeływ chorych w badaniu <i>Stasyshyn 2017</i> ; lonoctocog alfa.	43
Wykres 3. Przeływ chorych w badaniu <i>Mahlangu 2016</i> ; lonoctocog alfa.....	44

Piśmiennictwo

Advate Prescribing information 2014	ADVATE™, Antihemophilic Factor (Recombinant) Prescribing Information. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation. 2014.
Al-Salama 2017	Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. <i>Drugs</i> 2017; 77(15):1677-1686
AOTMiT 2010	Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/
Auerswald 2012	Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzmán-Becerra N, Dyck-Jones J, Ewenstein B, Abbuehl B. Experience of advate rafh-pfm in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia a. <i>Thromb Haemost</i> 2012; 107(6):1072-1082
Auerswald 2015	Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K, Reiningger AJ, Oldenburg J, Male C, Andreeva T, Basharova E, Lebedev V, Becker B, Bobev D, Blatny J, Ragelienė L, Janic D, Lopez MF, Badowska W, Brons P, Silva M, Shapiro A, Philipp CS, Wozni-ca-Karczmarz I. The EPIC study: A lesson to learn. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(5):622-628
AWA Elocta 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efmorotocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorotocog alfa-Elocta-rFVIII-Fc)" Analiza weryfikacyjna. OT.4351.39.2016. 29 grudnia 2016.
AWA NovoEight 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia". Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-16/2015.
AWA Nuwiq 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)". Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-26/2015. 31 lipca 2015 r.
Barnes 2006	Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, Blanchette VS, Stain AM, Clark D, Hensmen C, Carcao M. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and

causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 2006; 12(SUPPL. 4):40-49

Biocodex 2012

Biocodex. Diacomit product monograph. Date of preparation: 19 December 2012.

Dostępne online pod adresem:

http://www.diacomit.eu/docs/SmPC/Monograph_Canada_French_And_English.pdf

Data ostatniego dostępu: 10 grudnia 2015 r.

Bradburn 2007

Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.

Brigo 2015

Brigo F, Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD010483

CADTH 2015

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg). Dostępne on-line pod adresem:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf.

Data ostatniego dostępu: 2 grudnia 2015 r.

Chhun 2011

Chhun S, Troude P, Villeneuve N, Soufflet C, Napuri S, Motte J, Pouplard F, Alberti C, Helfen S, Pons G, Dulac O, Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: Continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* 2011; 20(4):320-325.

CHMP 2016

European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyła (lonococog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.

ChPL Advate 2018

Charakterystyka produktu leczniczego Advate. 24/11/2017 Advate -EMA/H/C/000520 - A31/0078 z dnia 15.01.2018.

Data ostatniego dostępu: 12.04.2018

ChPL Afstyła 2018

Charakterystyka produktu leczniczego Afstyła. 22/02/2018 Afstyła -EMA/H/C/004075 - N/0002 z dnia 06.04.2018.

Data ostatniego dostępu: 12.04.2018

ChPL Elocta 2018

Charakterystyka produktu leczniczego Elocta. 30/01/2018 Elocta -EMA/H/C/003964 - N/0020 z dnia 06.03.2018.

Data ostatniego dostępu: 12.04.2018

ChPL Kogenate Bayer 2017

Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate Bayer z dnia 6.06.2017r. 25/04/2017 Kogenate Bayer -EMA/H/C/000275 -N/0198

Dostępne on-line pod adresem: <http://docplayer.pl/63396226-Aneks-i-charakterystyka-produktu-leczniczego.html>

Data ostatniego dostępu: 12.04.2018

ChPL NovoEight 2018

Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight. 15/11/2017 NovoEight -EMA/H/C/002719 -A31/0014 z dnia 19.01.2018.

	Data ostatniego dostępu: 12.04.2018
ChPL Nuwiq 2018	Charakterystyka produktu leczniczego Nuwiq. 23/03/2018 Nuwiq -EMA/H/C/002813 - X/0020 z dnia 06.04.2018. Data ostatniego dostępu: 12.04.2018
ChPL Recombinate 2017	Charakterystyka produktu leczniczego Recombinate z listopada 2017 r. Dostępne on-line pod adresem: https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc46284/recombinate-250-iu-10-ml-dokument.pdf Data ostatniego dostępu: 12.04.2018
Cook 1997	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
EMA 2017a	European Medicines Agency. Afstyła lonoctocog alfa. Dostęp on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Data ostatniego dostępu: 06.04.2018r.
EMA 2018	European Medicines Agency. Replagal (Agalsidase alfa). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Data ostatniego dostępu: 20.07.2018 r.
EudraVigilance 2018	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages Data ostatniego dostępu: 20.07.2018 r.
FDA 2018	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS). Dostępny on-line pod adresem: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm Data ostatniego dostępu: 20.07.2018 r.
Fischer 2011	Fischer K, Collins P, Bjorkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. Haemophilia 2011; 17(3):433-438
Giangrande 2002	Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). Haemophilia 2002; 8 Suppl 2:19-22
Higgins 2017	Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kuhne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738
- Klukowska 2016** Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2016; 22, 232–239
- Klukowska 2018** Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Bichler J, Jansen M, Dzhunova I, Liesner R J. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; 1-9. DOI: 10.1111/hae.13460
- Kreuz 2005** Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, Gorina E, Larson PJ. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: Results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93(3):457-467
- Kulkarni 2013** Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Rageliene L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. Results from a large multinational clinical trial (guardian3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013; 19(5):698-705
- Lentz 2013** Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19(5):691-697
- Lentz 2016** Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, Oldenburg J, Ozelo M, Recht M, Rosholm A, Savic A, Suzuki T, Tiede A, Santagostino E. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):e445-9
- Li 2017** Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(7):1223-1230
- Liesner 2018** Liesner R J, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti M J, Borel-Derlon A, Carcao M, Chambost H, Chan A K C, Dubey L, Ducore J, Fouzia N A, Gattens M, Gruel Y, Guillet B, Kavadakova N, El Khorassani M, Klukowska A, Lambert T, Lohade S, Sigaud M, Turea V, Wu J K M, Vdovin V, Pavlova A, Jansen M, Belyanskaya L, Walter O, Knaub S, Neufeld E J. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. *Haemophilia*

	2018; 24(2):211-220
Lieuw 2017	Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? Journal of Blood Medicine 2017;8 67-73.
Mahlangu 2016	Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128(5):630-637
Manco-Johnson 2007	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007; 357(6):535-544
MASAC 2017a	Medical and Scientific Advisory Council. Products licensed in the US to treat Hemophilia A. September 17, 2017r. Data ostatniego dostępu: 21.03.2018r.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 26/04/2018	Obwieszczenie z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.32).
NICE 2012	Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf . Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
Nolan 2016	Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. Haemophilia 2016; 22(1):72-80
Orphanet 2018	Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. January 2018. Dostęp on-line pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf

Data ostatniego dostępu: 14.03.2018r.

- Ozelo 2015** Ozelo M, Misgav M, Abdul Karim F, Lentz SR, Martin-Salces M, Matytsina I, Saugstrup T, Santagostino E. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight®) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardian() 2 extension trial. *Haemophilia* 2015; 21(5):e436-9
- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2017; 15(4):636-644
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Srivastava 2014** Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten EP, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Wytyczne Leczenia Hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia. Wydanie drugie, przygotowane przez Grupę Roboczą do Spraw Wytycznych Leczenia z ramienia Światowej Federacji Hemofilii. Warszawa 2014.
- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):636-644. doi:10.1111/jth.13647.
- Tarantino 2004** Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5):428-437
- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018;00:1-6.
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 20.07.2018 r.
- Windyga 2016** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, 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.
- Young 2015** Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977

Zhao 2017

Zhao Y, Xiao J, Yang R, Wu R, Hu Y, Beckmann H, Wu J, Hou Q, Sun J. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34(3):138-148