

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Afstyla<sup>®</sup> (Ionoctocog $\alpha$ )

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

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[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.....	5
Streszczenie .....	8
<b>ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>13</b>
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Hemofilia A (ICD-10 D66).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia .....	15
2.3 Rozpoznanie.....	17
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie.....	20
2.5 Obraz kliniczny .....	23
2.6 Epidemiologia .....	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	29
2.8 Wpływ choroby na jakość życia.....	36
2.9 Niezaspokojone potrzeby (z ang. <i>unmet needs</i> ) .....	39
2.10 Leczenie hemofilii A.....	41
2.11 Wytyczne kliniczne dotyczące terapii hemofilii A .....	50
2.11.1 Wytyczne krajowe .....	50
2.11.2 Wytyczne zagraniczne.....	53
2.11.3 Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	62
3 Wybór populacji docelowej.....	66
4 Liczebność populacji docelowej.....	68
5 Opis ocenianej interwencji – <i>Afstyla</i> <sup>®</sup> (lonococog alfa).....	69
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	70
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	76
6 Rekomendacje agencji HTA .....	78
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	78
6.2 Rekomendacje zagraniczne.....	78
7 Dobór komparatorów.....	81
8 Dobór punktów końcowych.....	84
9 Zakres analiz .....	86

9.1	Analiza kliniczna .....	86
9.2	Analiza ekonomiczna .....	88
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	90
10	Załączniki .....	91
10.1	Opis komparatora – <i>Advate</i> <sup>®</sup> (oktokog alfa) .....	91
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	96
10.1	Opis komparatora – <i>Elocta</i> <sup>®</sup> (efmoroktokog alfa).....	97
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	104
10.1	Opis komparatora – <i>NovoEight</i> <sup>®</sup> (turoktokog alfa) .....	105
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	111
10.1	Opis komparatora – <i>Nuwiq</i> <sup>®</sup> (simoktokog alfa) .....	112
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	118
10.2	Opis komparatora – <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> (oktokog alfa) .....	119
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora .....	125
10.3	Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A.....	126
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	131
10.5	Wnioskowany program lekowy .....	138
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	142
	Spis Tabel .....	143
	Spis Wykresów .....	144
	Piśmiennictwo.....	145

## Wykaz skrótów

ABR	Roczny wskaźnik 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> )
AHCDO	<i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i>
AIDS	Zespół nabytego braku odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (z ang. <i>Activated Prothrombin Complex Concentrates</i> )
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> )
AsBR	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i> )
AUC	Pole pod krzywą zależności aktywności czynnika od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BHK	Linia komórkowa z noworodka chomika (z ang. <i>Baby Hamster Kidney</i> )
BPA	Czynniki krzepnięcia omijające inhibitor (z ang. <i>Bypassing Agents</i> )
BT	Czas krwawienia (z ang. <i>Bleeding Time</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHO	Komórki jajowe chomika chińskiego (z ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i> )
CHO-KLAT	<i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids- Life Assessment Tool</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CL	Klirens
C <sub>max</sub>	Maksymalna aktywność
CVAD	Urządzenie do centralnego dostępu żylnego (z ang. <i>Central Venous Access Device</i> )
DDAVP	1-deamino-8-D-argininowazopresyna (desmopresyna)
EAHAD	<i>European Association for Haemophilia and Associated Disorders</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> )

EQ-5D	<i>Euro Quality of Life - 5 Dimensions</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HEK	Embrionalne komórki tkanki nerkowej (z ang. <i>Human Embrionic Kidney</i> )
Hemo-QoL	<i>Haemophilia – Quality of Life</i>
HFNZ	<i>Haemophilia Foundation of New Zealand</i>
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Pacjenci silnie odpowiadający na bodziec antygenowy (z ang. <i>High Responders</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health related quality of life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IgG	Immunoglobulina G
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IR	Przyrostowy stopień poprawy
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i> )
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i> )
IVR	Odzysk <i>in vivo</i> (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i> )
j.B./ml	Jednostka Bethesda w mililitrze
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LR	Pacjenci słabo odpowiadający na bodziec antygenowy (z ang. <i>Low Responders</i> )
MASAC	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
MRT	Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	<i>National Haemophilia Council</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pdFVIII	Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Plasma Derived Factor VIII</i> )

PEG	Glikol polietylenowy (z ang. <i>Polyethylene Glycol</i> )
PFA-100	<i>Platelet Function Analyzer</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PLT	Liczba płytek krwi (z ang. <i>Platelets</i> )
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUPs	Wcześniej nieleczona populacja dzieci i młodzieży (z ang. <i>Untreated Paediatric Patients</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
rFVIIa	Rekombinowany, aktywowany czynnik krzepnięcia VII (z ang. <i>Recombinant Activated Clotting Factor VII</i> )
rFVIII	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> )
RICE	Odpoczynek, lód, unieruchomienie, uniesienie (z ang. <i>Rest, Ice, Compression, Elevation</i> )
RLC	Rejestr Leczenia Chorób
SF-36	<i>The Short Form, 36-Item</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TT	Czas trombinowy (z ang. <i>Thrombine Time</i> )
TXA	Kwas traneksamowy (z ang. <i>Tranexamic Acid</i> )
UKHCDO	<i>United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation</i>
VIII:C	Koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. <i>Coagulation Activity</i> )
VKA	Antagoniści witaminy K (z ang. <i>Vitamin K Antagonists</i> )
V <sub>ss</sub>	Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. <i>Volume of Distribution at Steady State</i> )
vWD	Choroba von Willebranda
VWF:Ag	Antygen czynnika von Willebranda (z ang. <i>Von Willebrand Factor:Antigen</i> )
WFH	<i>World Federation of Haemophilia</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PI-COS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania lonoctocogu alfa (*Afstyla*<sup>®</sup>), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna wynikająca ze zmniejszonej aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu krwi. Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich. W odniesieniu do stopnia niedoboru czynnika VIII można wyróżnić postacie choroby: ciężką, umiarkowaną i łagodną.

U podłoża hemofilii A leży niedobór czynnika VIII, który stanowi glikoproteinę syntetyzowaną w wątrobie. Gen odpowiadający za prawidłowe funkcjonowanie czynnika VIII zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu X. Najczęstszą mutacją odpowiedzialną za powstanie hemofilii A są duże inwersje i translokacje eksonów 1-22. Choroba dotyczy głównie mężczyzn, kobiety zazwyczaj są nosicielkami wadliwego genu, a prawdopodobieństwo przekazania cechy wynosi 0,5.

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej należy przeprowadzić testy przesiewowe obejmujące

liczbę płytek krwi, czas krwawienia lub okluzji, czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji lub stężenie fibrynogenu. Rozpoznanie hemofilii A jest stawiane na podstawie dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego uwzględniającego w szczególności rodzinę matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających diagnozę. Niezbędnym elementem jest stwierdzenie zmniejszonej aktywności czynnika VIII w osoczu. Poziom ten może ulegać krótkotrwałemu podwyższeniu np. podczas wysiłku fizycznego lub stresu. U nosicieli hemofilii pomocne może być oznaczenie VIII:C.

W przebiegu hemofilii A może dojść do rozwoju powikłań w postaci powstawania inhibitorów czynnika VIII, artropatii, zakażeń wirusowych oraz pseudoguzów.

W ciężkiej hemofilii najczęściej obserwuje się samoistne krwawienia dostawowe, domięśniowe, krwawienia do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwimocz, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienia śródczaszkowe.

Szacuje się, że około 80-85% przypadków hemofilii to hemofilia A. Na świecie odnotowuje się około 400 000 przypadków. Częstość występowania w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000. Wg danych opublikowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w 2015 łącznie odnotowano 2385 przypadków hemofilii A, z których 1102 dotyczyło postaci ciężkiej, a 150 było powikłanych inhibitorem.

### Praktyka kliniczna

W postępowaniu leczniczym hemofilii A stosuje się leczenie objawowe, na które składają się leki



hamujące fibrylizę oraz leczenie zastępcze (substytucyjne). Wśród koncentratów czynników krzepnięcia wyróżnia się preparaty rekombinowane i osoczopochodne oraz koncentraty o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania. W łagodnej postaci choroby możliwe jest zastosowanie desmopresyny. Krwawienia z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych mogą być skutecznie leczone kwasem traneksamowym.

Podczas terapii substytucyjnej czynnikami krzepnięcia może dojść do powikłania w postaci inhibitora. Leczenie w takich przypadkach opiera się na eliminacji inhibitora oraz doraźnym zatrzymaniu krwawienia. W celu usunięcia inhibitora stosuje się metodę immunotolerancji wobec deficytowego czynnika krzepnięcia. Zahamowanie krwawienia zależy w głównej mierze od poziomu miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnestycznej oraz nasilenia krwawienia.

### Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> i projekcie programu lekowego. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi *Afstyla*<sup>®</sup> (Ionoctocog alfa) jest wskazana do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Oceniana interwencja może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nielezionej populacji dzieci i młodzieży (*untreated paediatric patients - PUPs*).

Mając na uwadze fakt, że *Afstyla*<sup>®</sup> jest koncentratem czynników krzepnięcia VIII III generacji, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, jako populację docelową dla tej in-

terwencji uznano dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z ciężką hemofilią A, nowozdiagnozowane, nieleczone wcześniej czynnikami osoczopochodnymi. Tak zdefiniowana populacja otrzymuje w programie lekowym regularne leczenie profilaktyczne w ramach modułu profilaktyki pierwotnej lub, po wystąpieniu krwawień do stawów, w ramach modułu profilaktyki wtórnej (po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej), a także ma zapewnioną możliwość podania leku przy konieczności założenia dostępu centralnego (także po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej).

Ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dane należy uwzględnić również wyniki dla populacji otrzymującej leczenie „na żądanie”, a także poszerzyć ocenę danych klinicznych dla produktu *Afstyla*<sup>®</sup> o całość ocenianej populacji obejmując także osoby dorosłe. Należy także zwrócić uwagę na rozszerzoną rejestrację leku obejmującą możliwość zastosowania Ionoctocogu alfa w całej populacji, bez względu na wcześniejsze leczenie, przy dostępności danych klinicznych tylko dla populacji wcześniej lezionej, zatem przy włączaniu danych klinicznych nie należy stosować ograniczenia na brak wcześniejszego leczenia.

### Oceniana interwencja

Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa. *Afstyla*<sup>®</sup> cechuje się charakte-

rystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaleceniami preparatu są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynnik 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. Lonoctocog alfa należy do czynników krzepnięcia III generacji.

W 2016 roku komitet CHMP wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup>, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Wykazano korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” oraz na potrzeby operacji chirurgicznych.

## Dobór komparatorów

Wśród produktów leczniczych finansowanych w warunkach polskich, które mogą stanowić komparatory dla ocenianej interwencji zgodnie z zapisami programu lekowego należy uwzględnić rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII przynajmniej II generacji, które refundowane są

w ramach profilaktyki pierwotnej. Jako komparatory dla produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> uznano: *Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, *NovoEight*<sup>®</sup>, *Nuwiq*<sup>®</sup> oraz *Elocta*<sup>®</sup>.

## Zakres analiz

W związku z wnioskiem o refundację produktu *Afstyla*<sup>®</sup> zostanie przeprowadzona pełna analiza HTA, obejmująca systematyczny przegląd danych naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku, porównawcza analiza efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia.

Analizy zostaną przeprowadzone w oparciu o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia ws. 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0.

## Analiza kliniczna

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z ciężką hemofilią A, nowozdiagnozowane, nieleczone wcześniej czynnikami osoczo pochodnymi otrzymujący

leczenie profilaktyczne (przy czym ze względu na ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania w populacji wcześniej leczonej, a także wyniki w populacji otrzymującej wyłącznie leczenie „na żądanie”; w przypadku preparatu *Afsyla*<sup>®</sup> celem poszerzonej oceny dopuszczano także badania prowadzone wśród dorosłych).

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – lonoctocog alfa, produkt leczniczy *Afstyla*, dawkowanie zgodne z *ChPL*.
- **Komparator (C, z ang. *Comparison*)** – rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (rFVIII), co najmniej II generacji objęte finansowaniem w ramach programu lekowego: octocog alfa (*Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>), simoctocog alfa (*Nuwiq*<sup>®</sup>), turoctocog alfa (*NovoEight*<sup>®</sup>), efmoctocog alfa (*Elocta*<sup>®</sup>).
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcome*)** –
  - 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 (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 od czasu – AUC, okres półtrwania –  $t_{1/2}$ , klirens – CL, ob-

jętość 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.
- **Rodzaj włączanych badań (S, z ang. *Study*)** – badania z randomizacją (RCT); badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, post-marketingowe, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd.; przeglądy systematyczne oceniające produkt *Afstyla* w populacji chorych na hemofilię A.

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych powinny być lata skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów użyteczności (ICUR). W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu *Afstyla*<sup>®</sup> powinna uwzględniać dwa alternatywne scenariusze:

- istniejący zakładający brak dostępności leczenia lonoctocogiem alfa, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych
- nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu *Afstyla*<sup>®</sup> w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku *Afstyla*. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia hemofilii A w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO



## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania lonoctocogu alfa (*Afstyla*®), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A, 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 (szczegółowy opis zamieszczony w rozdziale 10.5).

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Hemofilia A (ICD-10 D66)

Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna wynikająca ze zmniejszonej aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu krwi (*Windyga 2017a*). Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2018*).

W odniesieniu do stopnia deficytu czynnika VIII można wyróżnić postacie choroby (% normy aktywności czynnika VIII):

- ciężką – aktywność czynnika VIII <1% normy;
- umiarkowaną – aktywność czynnika VIII 1-5% normy;
- łagodną – aktywność czynnika VIII 5-50% normy (*Windyga 2017a*).

W niniejszym dokumencie populację docelową dla ocenianej interwencji stanowią chorzy z ciężką postacią hemofilii A. W większości odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej eksperci uznawali za ciężką hemofilię obniżenie poziomu aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% wartości prawidłowej. Niektórzy autorzy publikacji dotyczących hemofilii A uznają inne parametry. W badaniu *Kreuz 2005* za ciężką hemofilię uznawano poziom czynnika VIII <2%. W odnalezionych publikacjach *Blanchette 2008* i *Auerswald 2012* uwzględniano populację chorych z postacią umiarkowaną i ciężką, dla których punktem odcięcia był poziom aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 2% (*Kreuz 2005*, *Blanchette 2008*, *Auerswald 2012*). W aktualnie obowiązującym programie lekowym zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku definicja ciężkiej postaci hemofilii A dotyczy pacjentów z poziomem aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% wartości prawidłowej. Ze względu na obecność niespójności

w zakresie definicji postaci choroby w poniższym opracowaniu przyjęto określenie ciężkiej hemofilii A dla poziomu aktywności czynnika krzepnięcia VIII <1%, zgodnie z programem lekowym.

W tabeli poniżej zestawiono podział hemofilii z zakresem wartości aktywności czynnika VIII i możliwymi objawami.

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A (*Windyga 2016*).

Aktywność czynnika VIII	Postać hemofilii	Główne objawy
<0,01 IU/ml (<1 IU/dl albo <1% normy)	ciężka	samoistne krwawienia do stawów i mięśni, nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
0,01-0,05 IU/ml (1-5 IU/dl albo 1-5% normy)	umiarkowana	krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach, rzadko samoistne, nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
>0,05 i ≤0,40 IU/ml (>5 i ≤40 IU/dl albo >5% i ≤40% normy)	łagodna	praktycznie nie obserwuje się samoistnych krwawień do stawów i mięśni, nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

IU – jednostka międzynarodowa (z ang. *International unit*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) rozpoznanie hemofilii A zostało zawarte w grupie zaburzeń krzepnięcia, plamic i innych skaz krwotocznych i określone jest kodem D66 – dziedziczny niedobór czynnika VIII (*ICD-10*).

Wg najnowszej klasyfikacji ICD-11 wydanej w 2018 roku hemofilia A została opatrzona kodem 3B10.0 (*ICD-11 2018*).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

U podłoża osoczowych skaz krwotocznych leży najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcjonowania pojedynczego czynnika krzepnięcia. U zdrowych osób aktywność większości czynników znajduje się w przedziale od 0,5 do 1,5 IU/ml osocza (50-150% normy) (*Windyga 2016*).

Przyczyną hemofilii typu A jest niedobór czynnika VIII. Czynnikiem VIII stanowi glikoproteinę syntetyzowaną w wątrobie, ale również w nerkach, komórkach śródbłonna oraz tkance limfatycznej. Omawiany czynnik jest jednym z największych i najmniej stabilnych czynników biorących udział w procesie krzepnięcia. W krwioobiegu występuje w postaci niekowalencyjnego kompleksu z czynnikiem von Willebranda. Rolą czynnika von Willebranda jest ochrona czynnika VIII przed zbyt wczesną, proteolityczną degradacją oraz transport do miejsc uszkodzeń śródbłonna naczyń. Czas półtrwania czynnika VIII to około 12 godzin (*Windyga 2016*).

Hemostaza pierwotna, na którą składają się takie procesy jak adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi, zazwyczaj u chorych na hemofilię A przebiega prawidłowo (*Windyga 2008*). Przyczyną krwawień w hemofilii typu A jest upośledzenie wewnątrzpochodnej tenazy, której kofaktorem jest czynnik VIII. Niewydolność tego układu doprowadza do zahamowania powstawania trombiny (*Windyga 2017a*). U chorych na hemofilię płytkowy czop hemostatyczny nie jest wystarczająco wzmocniony włóknikiem (fibryną), ponieważ ze względu na niedobór czynnika VIII, nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny odpowiadająca za przejście fibrynogenu w fibrynę. Słaba struktura skrzepliny łatwo może ulec rozpadowi doprowadzając do epizodów nadmiernego krwawienia (*Windyga 2016*).

Gen odpowiadający za prawidłowe funkcjonowanie czynnika VIII zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu X. Najczęstszym defektem prowadzącym do rozwoju schorzenia są duże inwersje i translokacje eksonów 1-22, które odpowiadają za 45% przypadków ciężkich postaci choroby. Przyczyną mogą być również mutacje punktowe oraz duże i małe delecje. W wyniku wyżej wymienionych zaburzeń genetycznych może dojść do całkowitego braku syntezy czynnika VIII, zmniejszenia lub syntezy nieprawidłowego białka (*Windyga 2017a*).

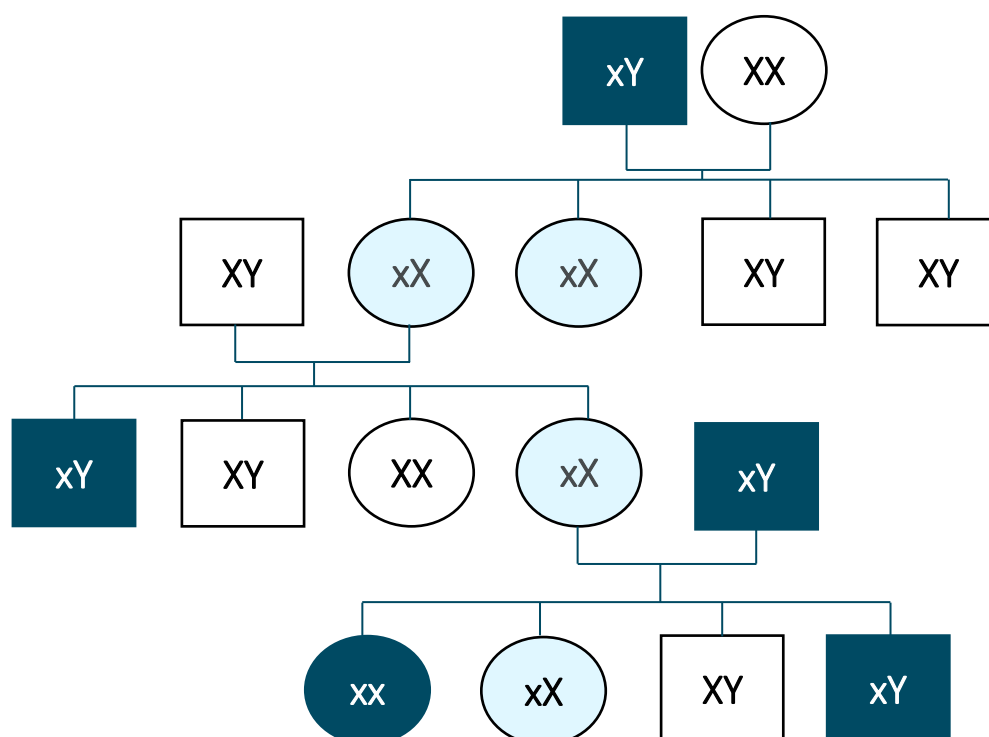
Ze względu na charakter dziedziczenia hemofilii objawy schorzenia pojawiają się głównie u mężczyzn, a w związku z tym, że przekazywany w rodzinie gen ma tą samą mutację, mężczyźni cierpiący z powodu tej choroby mają zazwyczaj taką samą postać (*Windyga 2016*). Kobiety z reguły są nosicielkami wadliwego genu, a aktywność czynnika VIII jest na dolnej granicy normy, jednak w niektórych przypadkach może dojść do manifestacji choroby (np. zespół Turnera, skrajna lionizacja, odziedziczenie genu hemofilii od obu rodziców) (*Windyga 2017a*). Pewnymi nosicielkami hemofilii A są córki mężczyzn chorych na hemofilię, matki co najmniej dwóch chorych synów oraz matki jednego chorego syna, w których rodzinie występuje jeszcze inny krewny z hemofilią typu A. Potencjalnymi nosicielkami hemofilii są córki nosicieli (a także siostry mężczyzn chorych na hemofilię) oraz matki jednego chorego syna (z ujemnym wywiadem rodzinnym). Prawdopodobieństwo przekazania genu hemofilii przez nosicielkę wynosi 0,5, co świadczy o tym, że ryzyko wystąpienia hemofilii u syna oraz nosicielstwa u córki wynosi 50% (*Windyga 2016*). Aktywność czynnika VIII w osoczu kobiety będącej nosicielką wynosi zazwyczaj około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca do zachowania prawidłowej hemostazy organizmu. Wobec powyższego, nosicielki genu rzadko wykazują skłonności do nieprawidłowych krwawień ze względu na to schorzenie (*Windyga 2008*). Należy jednak zwrócić uwagę, że kobiety, u których stwierdzono poziom czynnika krzepnięcia VIII około 40-60% mogą wykazywać zwiększoną skłonność do krwawień. Najczęstszymi objawami występującymi w tej grupie chorych są nasilone krwawienia miesięczne i obfite krwawienia po interwencjach medycz-



nych. W związku z powyższym, nosicielki ze znacznie obniżonym poziomem czynnika krzepnięcia powinny być zaliczane do chorych wymagających odpowiedniego leczenia (Srivastava 2014).

Sposób dziedziczenia hemofilii A został zobrazowany na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram dziedziczenia hemofilii A (Windyga 2017a).



X            prawidłowy gen czynnika VIII na chromosomie X;  
 x            gen hemofilii na chromosomie X;  
 Y            chromosom Y  
 kwadrat    mężczyźni;  
 koła        kobiety;  
 xY          chorzy na hemofilię;  
 XY,XX     zdrowi;  
 xX          nosicielki hemofilii.

## 2.3 Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo należy wykonać testy przesiewowe oceniające funkcjonowanie hemostazy, które obejmują oznaczenie: liczby płytek krwi, czasu krwawienia lub okluzji, czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub stężenia

nia fibrynogenu (*Windyga 2008*). W tabeli poniżej zestawiono różnice w badaniach przesiewowych hemostazy w wybranych skazach krwotocznych.

Tabela 2. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych (*Windyga 2008*).

Stan kliniczny	PLT	BT	PFA-100	PT	APTT	Stężenie fibrynogenu/TT
Osoba zdrowa	N	N	N	N	N	N
Hemofilia A lub B	N	N	N	N	↑ lub N*	N
vWD	N lub ↓	N lub ↑	N lub ↑	N	N lub ↑	N
Trombocytopenia	N lub ↓	N lub ↑	N lub ↑	N	N	N

\* jeśli aktywność czynnika VIII lub IX jest większa niż 30% normy, APTT może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych;  
 N wartość prawidłowa;  
 ↑ czas przedłużony;  
 ↓ wartość zmniejszona;  
 vWD choroba von Willebranda;  
 BT czas krwawienia (z ang. *bleeding time*);  
 PFA-100 z ang. *Platelet Function Analyzer*  
 PT czas protrombinowy (z ang. *prothrombine time*);  
 APTT czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*);  
 TT czas trombinowy (z ang. *thrombine time*);  
 PLT liczba płytek krwi (z ang. *platelets*).

Diagnostykę w kierunku hemofilii należy wdrożyć w każdym przypadku pacjenta z objawami klinicznymi sugerującymi powyższe rozpoznanie, noworodka z dodatnim wywiadem rodzinnym, a także pacjenta ze znacznymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych zaburzeń hemostazy (*Windyga 2016*).

Rozpoznanie hemofilii A jest stawiane na podstawie dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego uwzględniającego w szczególności rodzinę matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających (*Windyga 2017a*). W tabeli poniżej zestawiono badania umożliwiające postawienie diagnozy.

Tabela 3. Badania pomocnicze w rozpoznaniu hemofilii A (*Windyga 2017a*).

Badania przesiewowe hemostazy	Badania potwierdzające rozpoznanie	Badania genetyczne
1) przedłużony czas <b>APTT</b> , może być prawidłowy w łagodnej hemofilii przy aktywności cz. VIII >30% normy;	1) zmniejszenie aktywności cz. VIII w pomiarze metodą koagulacyjną jednostopniową (VIII:C); w przypadku umiarkowanej i łagodnej hemofilii A, VIII:C może być prawidłowa;	ujawniają stan nosicielstwa hemofilii A oraz mogą pomóc w oszacowaniu ryzyka wystąpienia inhibitora czynnika VIII.
2) prawidłowe wyniki pozostałych badań przesiewowych: PT, czas trombinowy, stężenie fibrynogenu, PLT, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200.	2) zmniejszenie aktywności VIII:C w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna). U pacjentów z podejrzeniem hemofilii A i prawidłowym VIII:C w teście koagulacyjnym jednostopniowym należy wykonać oznaczenie metodą chromogenną.	

APTT czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*);  
 PT czas protrombinowy (z ang. *prothrombine time*);  
 PLT liczba płytek krwi (z ang. *platelets*);  
 VIII:C koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. *coagulation activity*).

W procesie diagnostycznym skaz osoczowych należy mieć na uwadze fakt, że w przypadku aktywności czynnika VIII na poziomie  $>30$  IU/dl (łagodna hemofilia) APTT często może być w granicach normy. W powyższej sytuacji, w celu ostatecznego rozpoznania hemofilii, konieczne jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności czynnika VIII. Do oznaczenia koagulacyjnej aktywności czynnika VIII (VIII:C, z ang. *coagulation activity*) stosuje się metodę jednostopniową koagulacyjną opartą na pomiarze APTT. Rzadziej wykorzystuje się metodę dwustopniową wykorzystującą substrat chromogeny (Windyga 2016).

Niezbędnym elementem diagnostycznym hemofilii A jest stwierdzenie w testach laboratoryjnych zmniejszenia aktywności czynnika VIII w osoczu. Fizjologicznie u noworodków aktywność czynnika VIII jest zmniejszona, a APTT wydłużone. Jednak nawet w tej grupie wiekowej stwierdzenie aktywności czynnika VIII  $<1\%$  wskazuje na pewne rozpoznanie hemofilii A (Windyga 2008).

Poziom czynnika VIII w przypadku łagodnej hemofilii A może krótkotrwale ulegać podwyższeniu, w przypadku takich sytuacji jak: wysiłek fizyczny, zakażenia, stres, wstrzyknięcie adrenaliny lub 1-deamino-8-D-argininowazopresyny (DDAVP) (Windyga 2016).

U nosicieli hemofilii należy oznaczyć VIII:C, jednak trzeba pamiętać, że prawidłowy poziom aktywności czynnika nie wyklucza nosicielstwa choroby. Prawdopodobieństwo nosicielstwa wadliwego genu można oszacować porównując aktywność czynnika VIII z zawartością antygenu czynnika von Willebranda (VWF:Ag) w osoczu. Jeżeli stosunek FVIII:C/VWF:Ag  $< 0,7$  to prawdopodobieństwo nosicielstwa jest na poziomie 80%. Wykonanie badania genetycznego może zwiększyć szansę wykrycia tego stanu do ponad 95% (Windyga 2016).

W diagnostyce różnicowej hemofilii A należy wziąć pod uwagę (Windyga 2017a):

- nabyte lub wrodzone niedobory jednego czynnika krzepnięcia:
  - hemofilia B lub C, nabyte inhibitory czynnika IX, XI lub XII;
  - choroba von Willebranda, nabyty zespół von Willebranda;
  - wrodzone niedobory czynnika XII, prekalikreiny lub kininogenu wielkocząsteczkowego;
  - wrodzone niedobory lub nabyte inhibitory protrombiny, czynnika V lub X, niedobór czynnika X spowodowany amyloidozą;
  - afibrynogenemia, hipofibrynogenemia, dysfibrynogenemia;
  - wrodzony lub nabyty niedobór czynnika VII;

- nabyte niedobory wielu czynników krzepnięcia:
  - niedobór witaminy K;
  - choroby wątroby;
  - rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe;
  - zaburzenia krzepnięcia krwi po masywnych przetoczeniach;
  - antykoagulant toczniowy;
  
- leki przeciwkrzepliwe:
  - antagoniści witaminy K (VKA, z ang. *vitamin K antagonists*);
  - heparyna niefrakcjonowana;
  - heparyna drobnocząsteczkowa;
  - bezpośrednie inhibitory trombiny (np. dabigatran);
  - inhibitory czynnika Xa (np. fondaparynkus).

W celu odróżnienia hemofilii A od choroby von Willebranda typu 2N przydatne jest przeprowadzenie testu wiązania VWF z czynnikiem VIII (wiązanie zaburzone w chorobie von Willebranda typu 2N), ponieważ oprócz tej różnicy, wszystkie pozostałe badania są identyczne dla obu jednostek chorobowych (*Windyga 2016*).

W przypadku kobiet nosicielek będących w ciąży zaleca się wykonanie badań prenatalnych, jednak potencjalnym nosicielkom należy przede wszystkim wykonywać badania genetyczne przed ciążą. W niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej hemofilii uwzględniającej biopsję trofoblastu (przeprowadzanej w 11.-14. tygodniu ciąży), amniopunkcję (po 15. tygodniu ciąży) oraz kordocentezę (po 18. tygodniu ciąży). Istnieje również metoda oceniająca różnicę stężeń zmutowanego oraz prawidłowego allelu w osoczu kobiety, umożliwiając rozpoznanie hemofilii już od 11. tygodnia ciąży (*Windyga 2016*).

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

W przebiegu hemofilii A może dojść do rozwoju powikłań w postaci **powstawania inhibitorów czynnika VIII, artropatii, zakażeń wirusowych związanych ze stosowaniem składników krwi i produktów krwiopochodnych oraz pseudoguzów** (*Windyga 2017a*).

Wystąpienie inhibitorów czynnika VIII stanowi najpoważniejsze powikłanie hemofilii, ponieważ pojawienie się krwawienia u pacjenta z takim powikłaniem nie reaguje zazwyczaj na leczenie substytucyjne koncentratami deficytowego czynnika krzepnięcia (*Windyga 2017*). Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu określa się poliklonalne alloprzeciwciała IgG klasy G4 skierowane przeciwko czynnikowi VIII (inhibitor czynnika VIII) powstające w odpowiedzi na leczenie substytucyjne i doprowadzające do neutralizacji podawanego czynnika, przez co uniemożliwiają prawidłowy przebieg procesu terapeutycznego i zwiększają ryzyko krwawień (*Windyga 2017, Windyga 2017a*). Mechanizm działania przeciwciał polega na zniesieniu aktywności koagulacyjnej czynnika VIII poprzez wiązanie się z epitopami poszczególnych domen czynnika VIII i zablokowanie jego oddziaływania z czynnikami IIa, IXa, X, czynnikiem von Willebranda lub z fosfolipidami (*Windyga 2017*). Wystąpienie inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii doprowadza do pojawienia się samoistnych wylewów krwi, a aktywność deficytowego czynnika VIII zazwyczaj zmniejsza się do wartości <1% (*Windyga 2008a*). Wśród czynników ryzyka zwiększających częstość występowania inhibitora wyróżnia się rolę czynników genetycznych, w szczególności polimorfizmy genów odpowiedzialnych za nadzór nad układem odpornościowym, obecność inhibitorów u innych członków rodziny oraz rasę inną niż biała. Ryzyko wystąpienia powyższego powikłania wiąże się także z czynnikami środowiskowymi, wśród których należy wymienić intensywne leczenie substytucyjne przed zabiegiem chirurgicznym lub podczas dużego krwawienia, zwłaszcza u chorych uprzednio nieleczonych (*Windyga 2017*). Potencjalnymi środowiskowymi czynnikami ryzyka są również: wiek <6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia substytucyjnego, zakażenie lub szczepienie ochronne w chwili pierwszej infuzji koncentratu (*Windyga 2008a*). W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej organizmu na podawany czynnik VIII, inhibitory można podzielić na silne i słabe, a chorych na silnie lub słabo odpowiadających na antygen. Inhibitor określa się mianem silnego, gdy maksymalne miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (j.B./ml). U chorych silnie reagujących na inhibitor można zaobserwować zjawisko **odpowiedzi anamnesticznej**, która manifestuje się szybkim wzrostem miana inhibitora u pacjentów, u których przez ponad 6-12 miesięcy nie podawano czynnika krzepnięcia (*Windyga 2008a*). Profilaktyka i hamowanie krwawienia w tej grupie pacjentów opiera się na zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (BPA, z ang. *bypassing agents*) (*Windyga 2017*). Przeciwciała są stwierdzone u około 20-30% pacjentów z ciężką postacią i u około 5-10% z łagodną lub umiarkowaną postacią. Stwierdzenie miana przeciwciał  $\geq 5$  j. Bethesda/ml (BU/ml) jest wskazaniem do zastosowania koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanego czynnika VIIa. Eliminację inhibitora można osiągnąć u około 70%, wywołując immunotolerancję poprzez regularne, najczęściej wielomiesięczne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII w dobowej dawce 100-200 IU/kg (*Windyga 2017a*).

Uszkodzenie stawów u pacjentów cierpiących na niedobór czynnika VIII jest częstym powikłaniem, dotyczącym w szczególności stawów znacznie obciążonych (Dunn 2011). Powtarzające się wylewy krwawe do stawu doprowadzają do utrzymującego się przewlekłego zapalenia błony maziowej i nieodwracalnych zniszczeń w strukturach chrzęstnych i kostnych. Skutkiem postępującego procesu włóknienia jest stopniowe zmniejszenie ruchomości dotkniętego stawu. W konsekwencji powyższych procesów dochodzi do deformacji tych struktur i zaatakowania sąsiadujących grup mięśni, co składa się w całości na obraz **artropatii hemofilowej**. Leczenie artropatii hemofilowej, dotyczącej większości chorych na hemofilię w Polsce, opiera się na rehabilitacji, synowektomii i endoprotezoplastyce (Windyga 2017a).

Do niedawna znaczna część pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A, w związku ze stosowaniem składników krwi i produktów krwiopochodnych, była obciążona ryzykiem zakażenia HCV, HBV lub HIV. Dzięki zastosowaniu inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest obecnie znikoma (Windyga 2017a).

W przebiegu hemofilii u pacjentów źle leczonych lub nieleczonych może dojść do uformowania się pseudoguzów (powiększające się krwiaki) uciskających okoliczne naczynia, nerwy i prowadzących do destrukcji kości. Najczęściej pseudoguzy spotyka się w okolicy miednicy i ud (Windyga 2016).

Skuteczna prewencja i leczenie epizodów krwawienia u pacjentów cierpiących na hemofilię A prowadzi do wydłużenia życia chorych, w związku z czym zaobserwowano rozwój schorzeń typowych dla procesu starzenia, ściśle związanych z hemofilią. Wśród pacjentów obserwuje się występowanie zaawansowanej artropatii, przewlekłych dolegliwości bólowych, marskości wątroby w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz powikłania marskości w postaci pierwotnego raka wątroby i niewydolności wątroby (Windyga 2016). Odnotowuje się także przypadki zmniejszonej mineralnej gęstości kości wśród chorych na hemofilię, co wiąże się z częstym występowaniem osteoporozy w tej grupie chorych. W połączeniu ze zwiększoną liczbą zmienionych chorobowo stawów, szybciej dochodzi do zmniejszenia zakresu ruchu i zaników mięśniowych doprowadzając do stopniowego unieruchomienia pacjentów (Srivastava 2014).

W przeszłości rozpoznanie hemofilii A wiązało się z niekorzystnym rokowaniem. Przebieg schorzenia był ciężki, a pacjenci pozostawieni bez leczenia umierali w wieku dziecięcym lub młodzieńczym. Brak lub nieprawidłowe leczenie nawrotowych epizodów krwawienia szybko prowadziło do uszkodzenia układu ruchu i było przyczyną wczesnego inwalidztwa chorych ze względu na rozwijającą się deformację, sztywność i porażenie kończyn, utrudniające prawidłowe funkcjonowanie. Obecne podejście terapeutyczne umożli-

wia zapobiegnięcie powyższym powikłaniom. Wczesna terapia substytucyjna dobrana indywidualnie do pacjenta względem zapotrzebowania wiąże się z lepszą prognozą (*Orphanet 2009*).

W przypadku braku uzupełniającej terapii deficytowego czynnika krzepnięcia VIII pacjenci są narażeni na niebezpieczne powikłania choroby. W tabeli poniżej zestawiono różnice w częstości występowania poszczególnych przyczyn śmiertelności wśród chorych z rozpoznaniem hemofilii w różnych krajach w czasach, gdy dostęp do leczenia był ograniczony (*EAHAD 2008*).

Tabela 4. Przyczyny śmiertelności pacjentów z hemofilią przy braku leczenia, 2005 rok (*EAHAD 2008*).

Szwajcaria	Rumunia	Niemcy
AIDS 29,16%	Krwotoki: 90%	AIDS: 14%
Nowotwory: 20,83%	AIDS: 5%	Marskość wątroby: 14%
Choroby sercowo-naczyniowe: 12,5%	Inne: 5%	Nowotwory: 23%
Krwotoki: 16,66%		Krwotoki: 10%

## 2.5 Obraz kliniczny

Dzieci z hemofilią A rodzą się zdrowe i zwykle nie krwawią po urodzeniu (*Windyga 2016*). Objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle na przełomie 1 i 2 roku życia, ich nasilenie jest w głównej mierze związane ze stopniem deficytu czynnika VIII (*Windyga 2017a*).

W ciężkiej hemofilii najczęściej występują:

- **samoistne krwawienia dostawowe** – mogą występować z częstością 30-40 epizodów na rok, pojawiają się u dzieci w wieku od 3 lub 4 lat, najczęściej zaangażowane są stawy kolanowe, łokciowe i skokowo-goleniowe. Powyższe krwawienia doprowadzają do zniszczenia stawu, zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych (artropatia hemofilowa) (*Windyga 2017a*). Krwawieniu do stawu towarzyszy zazwyczaj „aura” objawiająca się w postaci drętwienia lub mrowienia, a następnie pojawia się ból, obrzęk, wzmożone ocieplenie skóry nad zajęтым stawem i ograniczenie jego ruchomości. W hemofilii często używa się określenia „stawu docelowego”, który odnosi się do lokalizacji, w której doszło do co najmniej 3 samoistnych krwawień w okresie 3-6 miesięcy (*Windyga 2016*);
- **krwawienie do mięśni** – może pojawiać się samoistnie lub być poprzedzone urazem, najczęściej krwawienie dotyczy mięśni zlokalizowanych w goleniach, udach i pośladkach, przedramionach oraz w mięśniu biodrowo-lędźwiowym. Powstały krwiak ma tendencję do uciskania okolicznych naczyń i nerwów. Powikłaniem po nieprawidłowo przeprowadzonym leczeniu krwawień do mięśni

może być niedokrwienny przykurcz Volkmanna (następstwo krwiaka w grupie mięśni zginaczy przedramienia), porażenie nerwu biodrowego w następstwie wylewu krwi do mięśnia biodrowo-łędźwiowego oraz stopa końska (po uszkodzeniu nerwu strzałkowego tylnego przez krwiak zlokalizowany w mięśniu brzuchatym łydki) (*Windyga 2017*);

- **krwawienie do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej** – mogą doprowadzić do ucisku dróg oddechowych (*Windyga 2016*);
- **krwiomocz** – może być związany z obecnością kamicy układu moczowego. Często towarzyszą mu dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej. Nasilony krwiomocz może być przyczyną istotnej klinicznie anemii (*Windyga 2016*);
- **krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego** – najczęściej wynikające z obecności owrzodzeń w żołądku lub dwunastnicy oraz zapaleń krwotocznych błony śluzowej żołądka (*Windyga 2016*);
- **krwawienia śródczaszkowe** – dotyczy około 5% pacjentów i jest związane z dużą śmiertelnością (*Windyga 2016*).

Krwawienia związane z ekstrakcją zęba lub migdałka oraz krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych u chorych, u których nie zastosowano odpowiedniego leczenia hemostatycznego często mogą być obfite, pojawiać się z opóźnieniem, a nieleczone doprowadzać do zgonu (*Windyga 2016*).

Wśród objawów u chorych z umiarkowaną postacią hemofilii obserwuje się również wylewy krwi do stawów, jednak są one mniej częste niż w ciężkiej postaci i zazwyczaj występują po urazach. Krwawienie z reguły dotyczy jednego lub dwóch stawów i rzadko jest przyczyną rozwoju zwyrodnienia. Bardzo rzadko odnotowuje się występowanie krwawień do mięśni. Krwawienia w otwartych i zamkniętych urazach są porównywalnie niebezpieczne, co w ciężkiej postaci choroby (*Windyga 2016*).

W łagodnej postaci schorzenia nie obserwuje się krwawień do stawów i mięśni. Pacjenci z aktywnością deficytowego czynnika >25% normy są w stanie zazwyczaj prowadzić normalny tryb życia. Często chorzy nie są świadomi swojej choroby, a rozpoznanie stawiane jest w trakcie zabiegu chirurgicznego lub po urazie (*Windyga 2016*).

W hemofilii, jako poważne krwawienia określane są epizody o lokalizacji stawowej, mięśniowej (szczególnie mięsień biodrowo-łędźwiowy, łydka lub przedramię) oraz do błon śluzowych jamy ustnej, dziąseł, jamy nosowej i układu moczowo-płciowego. W przebiegu schorzenia mogą również wystąpić krwotoki zagrażające życiu, pojawiające się w lokalizacji śródczaszkowej, szyi, gardła oraz układu pokarmowego. Najczę-



ściej chorzy zmagają się z krwawieniami do stawów, odsetek pacjentów zgłaszających takie zdarzenia sięga 70-80%. Częściej obserwuje się zajęcie stawów zawiasowych, tzn. kostki, kolana i łokcie. Rzadziej odnotowuje się krwawienia do stawów wieloosioowych jak np. staw ramienny, nadgarstek, staw biodrowy. U 10-20% spotyka się krwawienie do mięśni, a u <5% pacjentów krwawienie pojawia się w ośrodkowym układzie nerwowym (*Srivastava 2014*).

## 2.6 Epidemiologia

Hemofilia A najczęściej dotyczy mężczyzn, kobiety są zazwyczaj nosicielkami wadliwego genu. Szacuje się, że około 80-85% przypadków hemofilii to hemofilia A. Według danych opublikowanych przez WFH (z ang. *World Federation of Haemophilia*) liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 184 723 (*WFH 2017*).

### Świat

W 1998 roku WFH rozpoczęła zbieranie informacji demograficznych dotyczących pacjentów z diagnozą skaz krwotocznych w tym hemofilią, chorobą von Willebranda oraz innymi, upośledzającymi kaskadę krzepnięcia krwi. Każdego roku eksperci analizują kwestionariusze uzyskane od różnych stowarzyszeń hemofilii na świecie w celu zestawienia użytecznych informacji o powyższych schorzeniach, w jednym corocznym dokumencie *Annual Global Survey* mającym na celu poprawę jakości opieki nad pacjentami. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące liczby pacjentów z hemofilią A w poszczególnych latach (*WFH 2017*).

Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią A na świecie, rejestr WFH.

źródło	rok	hemofilia A		krążący inhibitor
WFH 2017	2016	149 764		4 711
		K: 4 062 (3%)	M: 133 016 (89%)	
WFH 2016	2015	151 159		3 099
		K: 3 988 (3%)	M: 137 741 (91%)	
WFH 2015	2014	143 523		3 242
		K: 2 833 (2%)	M: 124 421 (87%)	
WFH 2014	2013	140 313		4 753
		K: 2 537 (2%)	M: 120 248 (86%)	

źródło	rok	hemofilia A		krążący inhibitor
WFH 2013	2012	142 205		5 675
		K: 2 344 (2%)	M: 129 708 (91%)	
WFH 2012	2011	134 354		3 387
		K: 2 663 (2%)	M: 114 484 (96%)	

Uważa się, że częstość występowania hemofilii wynosi w przybliżeniu 1:10 000 urodzeń (WFH 2012). Hemofilia A występuje cztery razy częściej niż hemofilia B i zazwyczaj dotyczy wyłącznie płci męskiej. Wskaźnik zachorowalności na hemofilię A na świecie wynosi 1:4 000-5 000 męskich urodzeń (CHESS 2017). Współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1:100 000 kobiet rocznie (Elocta 2016 AWA).

## Europa

Wg EMA hemofilia A dotyczy około 1:10 000 osób w Europie, co łącznie daje liczbę około 51 000 przypadków zachorowań (EMA 2017). Wg danych odnalezionych na portalu Orphanet wskaźnik chorobowości na hemofilię A o ciężkim nasileniu wynosi 2,8:100 000, a hemofilii B 0,8:100 000 (Orphanet 2018a). Wskaźnik zachorowalności dla hemofilii ogółem wynosi 6,25:100 000, a chorobowości 7,7:100 000, przy czym wskaźnik chorobowości dla hemofilii A to 4,85:100 000. Wskaźnik chorobowości urodzeniowej (*birth prevalence*) wynosi 11,25:100 000 (Orphanet 2018a).

Wśród chorych na hemofilię A w szczególności pacjenci z jej ciężką postacią są narażeni na znaczne obciążenie psychologiczne oraz ekonomiczne. Około 1/3 populacji chorych w Europie jest obciążona ciężką postacią choroby, co oznacza, że aktywność czynnika krzepnięcia nie przekracza 1%. Wśród tej grupy pacjentów aż 90% cierpi na przewlekłe hemofilowe uszkodzenie stawów doprowadzające do upośledzenia funkcjonowania w życiu codziennym (CHESS 2017). Częstość występowania ciężkiej hemofilii A w zależności od kraju została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z ciężką hemofilią A w krajach europejskich (CHESS 2017).

kraj	Francja	Niemcy	Włochy	Hiszpania	Wielka Brytania
n (%)	1 836 (34%)	2 019 (59%)	1 776 (47%)	554 (33%)	1 976 (35%)

## Polska

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000 (*Windyga 2017a*). Dane opublikowane przez WFH donoszą o 2835 przypadkach hemofilii w Polsce, z czego 2413 dotyczyło hemofilii A, która najczęściej rozpoznawana jest w wieku 19-44 lat (*WFH 2017*). Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300. U 30-50% polskich pacjentów nie stwierdza się występowania rodzinnego, a mutacja pojawia się spontanicznie (*Windyga 2016*).

Hemofilia A występuje w Polsce około sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka stwierdzana jest aż u 52,5% przypadków chorych. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do 2015 roku liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) wynosiła w sumie 2385 chorych. W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne dotyczące hemofilii A w Polsce (*MZ 2018*).

Tabela 7. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) (*MZ 2018*).

źródło danych	liczba chorych na hemofilię A			
	łagodna	umiarkowana	ciężka	powikłana inhibitorem
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	794	339	1102	150
<b>podsumowanie</b>	<b>2385</b>			

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego *ReFacto AF*<sup>®</sup> (moroktokog alfa) przedstawiono dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A w Polsce w latach 2010-2014 z uwzględnieniem poszczególnych podgrup wiekowych, które uzyskano za pośrednictwem NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia). Dane przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ oraz RLC-Hemofilia i dotyczą liczby pacjentów bez podziału uwzględniającego postać hemofilii (*AOTMiT 117/2017*).

Tabela 8. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (*AOTMiT 117/2017*).

przedział wiekowy [lata]	liczba chorych na hemofilię A				
	2010	2011	2012	2013	2014
0-18	738	689	659	660	635
15-19	162	173	179	176	165
20-24	173	166	181	172	170
25-29	154	145	167	165	159

przedział wiekowy [lata]	liczba chorych na hemofilię A				
	2010	2011	2012	2013	2014
suma*	1227	1173	1186	1173	1129

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według danych opublikowanych na portalu Narodowego Centrum Krwi w raporcie uwzględniającym wyniki leczenia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” z 2013 roku oszacowano, że średnia liczba pacjentów dorosłych wymagających leczenia w ośrodkach z powodu hemofilii A wynosiła kwartalnie 773 (64% wszystkich przypadków hemofilii). Wśród populacji pediatrycznej liczba pacjentów wymagających leczenia koncentratem czynników krzepnięcia w 2013 roku wynosiła kwartalnie około 50,1% wszystkich leczonych pacjentów. Średnio kwartalnie leczonych było 353 chorych z hemofilią A z czego 244 prezentowało postać ciężką, a u 19 odnotowano krążący inhibitor (*NCK 2013*). W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne pochodzące z raportu.

Tabela 9. Liczba chorych na hemofilię A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" (*NCK 2013*)

przedział wiekowy	liczba chorych na hemofilię A (2013 r.), dane kwartalne			
	ciężka postać	obecny inhibitor postać ciężka	obecny inhibitor postać umiarkowana	podsumowanie
dzieci	244	18	1	353 (50,07%*)
dorośli	bd.	bd.	bd.	773 (64%*)

\* odsetek pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu hemofilii A względem wszystkich leczonych kwartalnie chorych.

W analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego *ReFacto AF*<sup>®</sup> przedstawiono liczbę pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (*AOTMiT 117/2017*). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (*AOTMiT 117/2017*).

dane dotyczące wnioskowanej populacji	liczba chorych		
	2015	2016	2017
pacjenci w wieku >18 rż wg rozpoznania ICD-10 D66	592	622	545
pacjenci z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	287	291	291
pacjenci z kodem rozpoznania ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” rekombinowanymi	76	92	103

dane dotyczące wnioskowanej populacji	liczba chorych		
	2015	2016	2017
czynnikami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji			

Od 2006 roku w 15 centrach w Polsce prowadzony jest rejestr wrodzonych skaz krwotocznych (HemoRec). Do 2009 roku zarejestrowano 1 102 chorych z nieprawidłowym krzepnięciem krwi z czego 530 przypadków dotyczyło ciężkich postaci, 328 umiarkowanych/łagodnych, a 102 powikłanych inhibitorem. Dane zostały porównane z bazą 4 294 pacjentów z ogólnopolskiego rejestru chorych prowadzonego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Zdziarska 2011*). Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania hemofilii A na podstawie rejestru HemoRec przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (*Zdziarska 2011*).

rejestr	liczba pacjentów z hemofilią A (2009r.)					podsumowanie
	ciężka postać	umiarkowana postać	łagodna postać	obecny inhibitor	nosicielstwo	
HemoRec	462	139	129	96	0	<b>826 (75,6%)</b>
ogólnopolski rejestr chorych	1022	328	662	152	20	<b>2184 (50,9%)</b>

Wraz z wdrożeniem leczenia czynnikami krzepnięcia VIII ryzyko wystąpienia inhibitora zostało uznane jako poważne powikłanie terapii. W związku z powyższym, istotna z punktu praktyki klinicznej jest znajomość częstości występowania tej komplikacji w populacji chorych. Badania oceniające występowanie inhibitora czynnika VIII u chorych z rozpoznaniem hemofilii A wykazały, że powyższe powikłanie dotyczy od 5% do 7% pacjentów z hemofilią A. Skumulowane ryzyko rozwoju inhibitora według różnych badań oscyluje od 0% do 39%. Częstość występowania inhibitora u chorych z ciężką postacią choroby jest wyższa i wynosi około 12-13%. Eksperci wykazali, że częściej dochodzi do pojawienia się inhibitora u pacjentów po pierwszym podaniu czynnika VIII. Autorzy badań są zgodni co do stwierdzenia, że powikłanie w postaci pojawienia się inhibitora czynnika VIII częściej dotyczy chorych z ciężką postacią choroby w porównaniu z łagodną czy umiarkowaną (*Wight 2003*).

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Podstawą leczenia hemofilii A jest wdrożenie terapii zastępczej czynnikiem krzepnięcia VIII w przypadku wystąpienia krwawienia lub regularne podawanie czynnika, jako formy profilaktyki krwawienia. Wczesne

rozpoczęcie terapii opóźnia wystąpienie powikłań choroby w postaci artropatii i poprawia jakość życia chorych, jednak leczenie jest kosztowne i nierzadko obciążające dla pacjentów, rodzin oraz systemu opieki zdrowotnej. 45-94% całkowitych kosztów związanych z leczeniem hemofilii wynika ze stosowania czynników krzepnięcia. Oszacowano, że w 1995 roku w USA roczny koszt opieki nad pacjentami z hemofilią wynosił 139 102\$ (mediana: 55 330\$). Zużycie czynników krzepnięcia odpowiadało za średnio 72% powyższych wydatków (45% w przypadku łagodnej postaci, a 83% w postaci ciężkiej). Ponadto, u części pacjentów może dojść do pojawienia się inhibitorów czynnika, co dodatkowo zwiększa koszty lecznicze. Należy zauważyć że, pacjenci z rozpoznaniem hemofilii ponoszą wysokie koszty pośrednie w postaci utraty produktywności, kosztów związanych z koniecznością dodatkowej opieki i z indywidualną niepełnosprawnością będącą skutkiem choroby (Zhou 2015).

Wśród bezpośrednich kosztów ponoszonych w związku z leczeniem chorych na hemofilię wyróżnia się koszty wynikające z:

- podawania czynników krzepnięcia oraz leków omijających inhibitor;
- opieki medycznej, na którą składają się wizyty lekarskie, fizjoterapia, pomoc pracowników społecznych i psychologów;
- hospitalizacji;
- świadczeń pogotowia ratunkowego;
- procedur ambulatoryjnych;
- badań laboratoryjnych;
- innych leków stosowanych z powodu objawów hemofilii (Zhou 2015).

W tabeli poniżej podsumowano roczne, średnie koszty związane z hemofilią A przypadające na jedną osobę w USA w zależności od ciężkości choroby i zastosowanego leczenia.

Tabela 12. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w USA przypadający na jednego pacjenta (Zhou 2015).

koszt	łagodna postać [\$]	umiarkowana postać [\$]	ciężka postać, [\$]		podsumowanie [\$]
			leczenie na żądanie	profilaktyka	
całkowity koszt bezpośredni	53 907	75 320	184 518	292 525	185 257
koszt czynników krzepnięcia	47 649	70 438	170 037	289 172	178 400
koszt innych leków	6 258	4 882	14 481	3 353	6 857

całkowity koszt pośredni	5 195	9 043	16 952	8 867	10 076
koszt bezpośredni+ koszt pośredni	59 101	84 363	201 471	301 392	195 332

Średni roczny koszt terapii osób cierpiących na hemofilię A jest zróżnicowany w zależności od wieku chorego. Wykazano, że leczenie osób dorosłych było związane z większymi kosztami w porównaniu z leczeniem dzieci. W tabeli poniżej przedstawiono średnie, roczne wydatki w USA w 2011 roku związane z leczeniem hemofilii A przypadające na jednego pacjenta po uwzględnieniu wieku chorego (Zhou 2015).

Tabela 13. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w 2011 roku przypadający na jedną osobę w USA w zależności od wieku (Zhou 2015).

pacjenci	całkowite koszty pośrednie [\$]	całkowite koszty bezpośrednie [\$]		koszt całkowity [\$]
		koszty czynników krzepnięcia	inne koszty medyczne	
dzieci	7 858	1 48 730	3 414	1 60 003
dorośli	12 293	2 08 070	10 299	2 30 662

Badania kliniczne oceniające wpływ profilaktycznego stosowania czynników krzepnięcia w porównaniu z modelem opartym na podawaniu preparatów w razie potrzeby („na żądanie”) na jakość życia chorych wykazały większą skuteczność długotrwałej, regularnej profilaktyki krwawień. Roczny koszt takiego postępowania jest jednak kosztowny i dla dziecka ważącego około 50 kilogramów wynosi około 300 000 \$ (około dwa razy więcej niż leczenie epizodyczne). We Włoszech, średnie roczne leczenie pacjenta wymagającego podania czynnika krzepnięcia w schemacie trzy razy w tygodniu wynosi około 80 000 euro. W Kanadzie uważa się, że zindywidualizowana terapia mająca na celu profilaktykę krwawień jest mniej kosztowna od standardowo stosowanych schematów prewencyjnych (Giordano 2014).

Koszt leczenia indywidualnego pacjentów z powikłaniem w postaci inhibitora czynnika krzepnięcia może doprowadzić do wzrostu kosztów leczenia nawet o 1 milion euro rocznie, ze względu na schemat terapii prowadzącej do indukcji immunotolerancji, która wymaga w niektórych przypadkach leczenia przez trzy lata lub dłużej (CHESS 2017). W tabeli poniżej przedstawiono całkowite obciążenie ekonomiczne związane z leczeniem ciężkiej hemofilii A w krajach europejskich. Poniższe szacowania należy traktować z ostrożnością w kontekście niniejszego dokumentu ze względu na to, iż dane odnoszą się tylko do populacji osób dorosłych.

Tabela 14. Średni, roczny koszt bezpośredni leczenia ciężkiej hemofilii u dorosłych w krajach europejskich (CHESS 2017).

Kraj	Francja	Niemcy	Włochy	Hiszpania	Wielka Brytania	podsumowanie
koszt całkowity (€)	211 414 126	700 257 680	269 701 056	94 010 111	271 278 405	1 423 725 035
średni, całkowity koszt roczny przypadający na jednego pacjenta (€)	196 117	319 024	220 344	173 771	129 365	199 541

Wśród krajów europejskich najniższy średni roczny koszt przypadający na jednego chorego, związany z leczeniem pacjentów z rozpoznaną hemofilią zaobserwowano w Bułgarii (6 660 €), a najwyższy w Niemczech (194 491 €). Oprócz Bułgarii, wśród krajów z niskimi kwotami przeznaczanymi na leczenie chorych na hemofilię znajduje się Szwecja (8 229 €) oraz Francja (21 046 €). W tabeli poniżej zestawiono średnie, roczne koszty leczenia przypadające na jednego pacjenta z rozpoznaniem hemofilii w różnych krajach europejskich. Należy zwrócić uwagę, że poniższe dane powinny być traktowane umownie, gdyż dotyczą łącznie wszystkich pacjentów chorujących na hemofilię (zarówno A jak i B). Pomimo znacznie częstszego występowania hemofilii A w populacji ogólnej, poniższe szacowania mogą nie w pełni przedstawiać rzeczywiste obciążenie hemofilią A (Cavazza 2016).

Tabela 15. Średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta z rozpoznaniem hemofilii w 2012 roku w zależności od kraju (Cavazza 2016).

kraj	Bułgaria	Francja	Niemcy	Węgry	Włochy	Hiszpania	Szwecja	Wielka Brytania
koszt całkowity bezpośredni [€]	6 660	15 234	185 046	15 109	98 680	60 942	4 278	56 257
koszt całkowity [€]	6 660	21 046	194 491	15 248	99 877	62 955	8 228	56 257

Pacjenci z rozpoznaniem hemofilii A bywają obciążeni psychicznie oraz ekonomicznie. Nierzadko chorzy z powodu objawów choroby, częstych absencji oraz wcześniejszej emerytury tracą możliwości zarobkowe, są zmuszeni do opłacania leczenia schorzenia oraz wyposażenia się w kosztowne sprzęty medyczne ułatwiające im funkcjonowanie. Pacjenci obciążeni hemofilią i innymi skazami krwotocznymi stanowią niewielką grupę chorych, jednak ze względu na znaczną częstość krwawień wymagają nierzadko częstych porad lekarskich oraz hospitalizacji, co wiąże się z dużymi kosztami terapii i rehabilitacji. Wobec powyższego, problem pacjentów z hemofilią może osiągać rangę problemu społecznego. Nieprawidłowe leczenie może przyczyniać się do upośledzenia narządu ruchu i wcześniejszego przechodzenia na rentę wśród chorych. Pacjenci często wymagają kosztownych hospitalizacji, zabiegów operacyjnych oraz fizjoterapeu-



tycznych. Zdrowie, a niekiedy życie chorych zależy w znacznej mierze od dostępności do koncentratów czynników krzepnięcia (MZ 2018).

Najbardziej kosztowną składową terapii hemofilii są koncentraty czynników krzepnięcia. Stanowią one w przybliżeniu 90% ogólnych kosztów terapii tej grupy chorych w Polsce. Koszt leczenia jest dodatkowo kilkakrotnie wyższych w przypadku hemofilii powikłanej obecnością inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że częstość występowania inhibitora w hemofilii A dotyczy 15-30% pacjentów. Dużym osiągnięciem na korzyść pacjentów, ale także społeczeństwa ogółem, było wdrożenie w Polsce w 2008 roku profilaktyki krwawień u dzieci w ramach terapeutycznego programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co przyczyniło się do zmniejszenia liczby bardzo kosztownych, operacyjnych zabiegów w tej grupie pacjentów. Ponadto, wprowadzenie powyższego programu redukuje odsetek chorych, którzy w związku z upośledzeniem narządu ruchu nie są zdolni do pracy i wcześniej przechodzą na rentę (MZ 2018).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na hemofilię A stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Hemofilia A jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu hemofilii A w 2017 roku wydano 400 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 5173. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2018). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (ZUS 2018).

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017	5 173	400
2016	3845	312
2015	4552	384
2014	4649	376
2013	3953	316
2012	3641	317

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2017 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 D66 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 2 osoby. Orzeczenie ponowne w roku 2017 uzyskała jedna osoba. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 D66 (ZUS 2018).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	2	2	-	-	1	1	-	-
2016	1	1	-	-	1	1	-	-
2015	5	4	1	-	1	1	-	-
2014	-	-	-	-	1	1	-	-
2013	2	2	-	-	1	1	-	-
2012	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2017 ogółem wydano 3 pierwszorazowe i 17 ponownych orzeczeń rentownych. Wartość ta jest zbliżona do lat wcześniejszych (ZUS 2018).

Chorzy z rozpoznaniem hemofilii A mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku (2017) renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 D66 przyznano 30 osobom, w tym 1 kobiecie i 29 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w

stosunku do roku 2016, gdzie rentę przyznano 33 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania [ICD-10 D66] (ZUS 2018).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	30	29	1	-
2016	33	32	1	-
2015	38	37	1	-
2014	42	39	2	1
2013	37	37	-	-
2012	41	38	2	1
2011	41	38	2	1

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę P – choroby dziecięce. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę P19 – choroby krwi, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem hemofilii A. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu chorób krwi u dzieci (P19) (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 D66	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 D66
2016	5120	7770	2820,32	609	1 717 574,88
2015	5217	7526	2552,58	466	1 189 502,28
2014	5255	7723	2321,27	401	930 829,27
2013	5265	7643	2366,34	462	1 093 249,08
2012	5423	7755	2256,55	497	1 121 505,35
2011	5426	7880	1967,18	592	1 164 570,56
2010	5299	7722	1706,86	733	1 251 128,38
2009	5900	9097	1623,07	985	1 598 723,95

W 2016 roku w ramach NFZ rozliczono 7770 hospitalizacji o sumarycznym koszcie przekraczającym 21 milionów złotych. Całkowity koszt hospitalizacji związanych z rozpoznaniem D66 wg klasyfikacji ICD-10 wyniósł w 2016 roku 1 717 574,88 zł. Warto zauważyć, że wartość hospitalizacji w 2016 była wyższa w porównaniu do lat poprzednich (*NFZ 2017*).

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Ocena jakości życia pacjentów cierpiących na hemofilię A wydaje się ważnym elementem wpływającym na decyzje kliniczne. Stanowi również istotny parametr dla analityków technologii medycznych podczas podejmowania decyzji odnośnie nowych terapii oraz ponownej oceny preparatów już istniejących. Do tej pory śmiertelność pacjentów z hemofilią stanowiła adekwatny wskaźnik skutecznej terapii. Obecnie, ze względu na spektakularne ulepszenie stosowanego leczenia, ocena śmiertelności traci na znaczeniu, a większą wagę przywiązuje się do objawów choroby, które wpływają na życie pacjentów (*Aledort 2012*).

Hemofilia jest chorobą przewlekłą i towarzyszy choremu przez całe życie przez to nierzadko doprowadza do pojawienia się depresji. Pacjenci obciążeni hemofilią A oraz ich rodziny powinni zostać objęci wsparciem psychologicznym oraz socjalnym. Należy pamiętać, że hemofilia wiąże się także ze znacznym kosztem finansowym, który nakłada ograniczenia na wiele wymiarów życia codziennego. Choroba najczęściej pojawia się w młodym wieku, co dodatkowo stwarza utrudnienia związane z okresem dojrzewania pacjenta i możliwościami współpracy. U starszych chorych, u których dochodzi do rozwoju powikłań, nierzadko bolesnych jak np. artropatia hemofilowa, może dojść do utraty sprawności fizycznej wpływającej na jakość życia i prowadzącej do utraty niezależności (*Srivastava 2014*).

Występowanie krwawień może w znaczący sposób wpływać na funkcjonowanie chorych, zmuszając do zmiany stylu życia ukierunkowanego na unikanie ewentualnych epizodów krwawienia. Taka adaptacja życia do objawów choroby może istotnie obniżyć jakość życia pacjentów. Szczególnie obciążone wydają się dzieci, które mają trudności w szkole, w zakresie zdobywania osiągnięć sportowych oraz interakcji z rodziną, a także rówieśnikami. Analiza ankiet uzupełnionych przez dzieci z rozpoznaniem hemofilii w wieku 4-16 lat dotyczących jakości życia wykazała znaczną izolację pacjentów od swoich rówieśników. Młodzi chorzy jednoznacznie zgłaszali zdenerwowanie z powodu formy podawania leku. Uważali, że wstrzyknięcia istotnie zaburzają ich normalne funkcjonowanie. Jawne niezadowolenie ze sposobu leczenia zmniejsza się wraz z wiekiem, przechodząc w akceptację terapii. Badanie wykazało również wysoki stopień zawstydzenia pacjentów chorobą. W szczególności zauważalne wśród starszych chorych, co może wynikać z większej samoświadomości nastolatków. Dane dotyczące aktywności fizycznej i możliwość uprawiania

sportu wykazały, że większość z młodych chorych udziela się sportowo i jest w stanie uczestniczyć w większości zajęć szkolnych. Część kwestionariusza dotyczącą rodziny chorzy ocenili umiarkowanie, jednak w ogólnym odniesieniu traktowano rodzinę jako istotne wsparcie. Większość pacjentów nie postrzegala hemofilii jako przyczyny ewentualnych problemów rodzinnych. Najwyższą punktację w ankiecie odnotowano w zakresie oceny otrzymanego wsparcia, które odnosiło się do pomocy osób spoza rodziny. Wyniki ankiety sugerują, że pacjenci pediatryczni są stosunkowo usatysfakcjonowani ze swojego życia, jednak istnieją sfery dotyczące np. otrzymywanego wsparcia, relacji z przyjaciółmi, które wymagają poprawy (*Williams 2013*).

Do oceny jakości życia wśród pacjentów z hemofilią możemy stosować standardowe kwestionariusze SF-36 i EQ-5D umożliwiające porównanie z innymi stanami przewlekłym, ale również specyficzne narzędzia ukierunkowane na hemofilię. Kwestionariusz Hemo-QoL (z ang. *Haemophilia – Quality of Life*), powstały przy pomocy ekspertów z sześciu państw europejskich, jest najczęściej używanym narzędziem specyficznym dla oceny powyższego schorzenia w populacji pediatrycznej. Wśród innych swoistych ankiet wyróżniamy także CHO-KLAT (z ang. *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool*). Przy użyciu Hemo-QoL w jednym z badań klinicznych wykazano wyższą jakość życia wśród pacjentów otrzymujących profilaktykę krwawień. Wyniki zostały potwierdzone również w amerykańskim badaniu stosującym kwestionariusz SF-36, gdzie udokumentowano znaczącą poprawę w zakresie dolegliwości bólowych i komponenty psychologicznej wśród grupy pacjentów otrzymujących terapię profilaktyczną w porównaniu z uczestnikami leczonymi „na żądanie” (*Giordano 2014*). Korzystny wpływ leczenia profilaktycznego na jakość życia chorych został potwierdzony również w innych badaniach, wskazując także na wysoką skuteczność wśród pacjentów z powikłaniem w postaci inhibitora (*Oldapo 2015*). Odnotowano istotnie lepsze funkcjonowanie fizyczne wśród chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne w porównaniu do pacjentów z ograniczonym dostępem do terapii lub jej brakiem (*Duncan 2012*).

W literaturze istnieje niewiele danych dotyczących jakości życia pacjentów będących nosicielami wadliwego genu. W związku z faktem możliwości występowania objawów klinicznych w tej grupie chorych należy przypuszczać, że obraz kliniczny może wpływać na ich zadowolenie z życia. Badania wykazały, że umiarkowane i łagodne postaci choroby mogą manifestować się jako przedłużone krwawienia miesięczne. Obniżona jakość życia została odnotowana szczególnie w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych. W porównaniu ze zdrową populacją, nosicielstwo hemofilii A wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Uszkodzenie stawów poprzez nawracające krwawienia było także obserwowane

wśród nosicieli wadliwego genu, a poprzez ograniczający wpływ na ruchomość, odpowiada za obniżenie jakości życia (*Gilbert 2015*).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (z ang. *unmet needs*)

Znaczna poprawa w zakresie dostępnych metod leczenia hemofilii pozwoliła chorym żyć na znacznie wyższym poziomie niż dotychczas. Niemniej konieczność częstych podań leku znacząco obniża jakość życia pacjentów i wpływa na ich stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, a przez to pośrednio na skuteczność leczenia. Ze względu na krótki okres półtrwania czynników VIII, pacjenci cierpiący z powodu hemofilii A wymagają częstszych wstrzyknięć w celu utrzymania poziomu czynnika >1%. Proponowano wiele rozwiązań mających na celu wydłużenie okresu półtrwania czynnika VIII. Możliwe skojarzenie czynnika z albuminami może doprowadzać do wydłużenia czasu utrzymywania się stężenia w organizmie w związku z ochronnym działaniem przeciwko proteolitycznym enzymom. Najpowszechniejszym sposobem jest koniugacja z większymi molekułami jak np. glikol polietylenowy (PEG, z ang. *polyethylene glycol*), albo dołączenie do czynnika krzepnięcia fragmentu Fc immunoglobuliny. Pomimo tych manipulacji udaje się uzyskać około 1,6-krotne wydłużenie okresu półtrwania w odniesieniu do niemodyfikowanego czynnika VIII, co może wynikać z okresu półtrwania czynnika von Willebranda. Tymczasem nawet niewielkie wydłużenie interwału pomiędzy dawkami preparatu mogą istotnie wpłynąć na jakość życia chorych. Produkty o wydłużonym okresie półtrwania zapewniają lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich (*compliance*), co również wpływa na skuteczność terapii (*Lieuw 2017*).

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia hemofilii jest ryzyko rozwoju inhibitorów czynników krzepnięcia (*Blanchette 2010*). Potencjalne innowacje terapeutyczne, stanowiące niezaspokojone potrzeby pediatrycznych pacjentów, dotyczą ulepszeń w zakresie minimalizacji tego ryzyka oraz udoskonalenia metod postępowania w przypadku pojawienia się inhibitorów. Około 25-30% chorych jest narażonych na rozwój inhibitorów, co z kolei predysponuje do krwawień i wymaga wdrożenia droższych schematów leczenia ukierunkowanych na wywołanie immunotolerancji lub zastosowania leków omijających inhibitor (*Santagostino 2009*). Z powyższych względów wydaje się, że niezaspokojoną potrzebą pacjentów z hemofilią A jest wynalezienie czynników krzepnięcia ze zmniejszoną immunogennością oraz wydłużonym czasem półtrwania. Kolejne modyfikacje czynników mogą doprowadzić do osiągnięcia założonych celów.

Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> (rFVIII-sc, z ang. *recombinant factor VIII-SingleChain*) stanowi odpowiedź na wyżej wymienione niezaspokojone potrzeby pacjentów. *Lonococog* alfa jest unikalną technologią odróżniającą się od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia brakiem skomplikowanych modyfikacji łańcuchów cząsteczki (pegylacja, koniugacja z fragmentem Fc Ig itd.). *Afstyla*<sup>®</sup> cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i po-

winowactwo 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).



## 2.10 Leczenie hemofilii A

Pomimo przeprowadzenia wielu badań nad preparatami wskazanymi do stosowania w hemofilii, powyższa jednostka wciąż jest chorobą nieuleczalną. Dotychczasowe metody terapeutyczne umożliwiają przekształcenie hemofilii ciężkiej w umiarkowaną, a nawet łagodną, nie eliminują jednak całkowicie skłonności do nadmiernego krwawienia (*Windyga 2016*).

Wobec powyższego w postępowaniu leczniczym hemofilii A stosuje się leczenie objawowe, na które składają się leki hamujące fibryinolizę oraz substytucyjne (*Windyga 2017a*).

Leczenie chorych na hemofilię A opiera się na substytucji czynnika VIII. Podawanie koncentratów niedoborowego czynnika ma na celu zahamowanie aktywnego krwawienia (jako leczenie „na żądanie”) albo prewencję występowania krwawienia (działanie profilaktyczne). Wśród koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu hemofilii A wyróżnia się:

- koncentraty czynnika VIII wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia, pdFVIII, z ang. *plasma derived factor VIII*);
- koncentraty czynnika VIII wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia, rFVIII, z ang. *recombinant factor VIII*);
- koncentraty czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL, z ang. *extended half-life*) (*Windyga 2016*).

Rekombinowane czynniki krzepnięcia otrzymuje się poprzez umieszczenie ludzkiego genu odpowiedzialnego za powstawanie tego czynnika w linii komórek zwierzęcych, a następnie po wydzieleniu się czynnika krzepnięcia z hodowli komórek następuje oczyszczenie białka. Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia wyróżnia się obecnie cztery generacje preparatów. Produkty pierwszej generacji to koncentraty czynników krzepnięcia zawierające ludzką albuminę pełniącą funkcję stabilizatora czynnika VIII w produkcie końcowym. W preparatach kolejnych generacji nie dodaje się albuminy. Czynniki drugiej generacji wymagają jednak niewielkiej ilości białek osocza ludzkiego w pożywce hodowlanej, na której rosną komórki produkujące czynnik. Dostępne preparaty trzeciej generacji są produkowane bez użycia białek osocza ludzkiego, oczyszczanie czynnika odbywa się przy użyciu mysich przeciwciał. Niektóre z preparatów są oczyszczane za pomocą białek syntetycznych (*Poon 2012*). Wśród preparatów obecnie stosowanych wyróżnia się także czynnik IV generacji, do której zaliczany jest produkt leczniczy *Nuwiq*<sup>®</sup> oraz *Elocta*<sup>®</sup>. Rekombinowane czynniki IV generacji pozbawione są domeny B oraz jako pierwsze otrzymywane są z komórek ludzkich. Hodowla czynników odbywa się na komórkach HEK (z ang. *human embryonic kid-*

ney) pochodzących z embrionalnej tkanki nerkowej. Główną korzyścią płynącą z faktu stosowania czynników pochodzenia ludzkiego jest wykorzystywanie mechanizmu ludzkiego potranslacyjnej modyfikacji czynnika VIII, dzięki czemu uzyskane białko nie jest immunogenne dla pacjentów (*Łaguna 2010*). Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII trzeciej generacji (*Lieuw 2017*).

W tabeli poniżej zestawiono porównanie rekombinowanych czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu hemofilii A.

Tabela 20. Porównanie generacji rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A (*ReFacto 2017 AWA, Lieuw 2017, ChPL Elocta 2018*).

Generacja	Produkt	Linia komórkowe	Produkowane białko	Osoczowe lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek	Stabilizator
I	<i>Recombinate</i> <sup>®</sup> (octocog alfa)	CHO	Czynnik VIII	Tak	Albumina ludzka
II	<i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> (octocog alfa)	BHK	Czynnik VIII	Tak	Sacharoza, Polisorbat 80, podłoża z ludzkimi albuminami
	<i>Advate</i> <sup>®</sup> (octocog alfa)	CHO	Czynnik VIII	Nie	Mannitol, Polisorbat 80
III	<i>ReFacto AF</i> <sup>®</sup> (morococog alfa)	CHO	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80
	<i>NovoEight</i> <sup>®</sup> (turocog alfa)	CHO	Czynnik krzepnięcia VIII ze skróconą domeną B	Nie	Sacharoza, Polisorbat 80
	<i>Afstyla</i> <sup>®</sup> (lonococog alfa)	CHO	Czynnik VIII (pojedynczy polipeptyd) z wyciętą domeną B	Nie	Bd.
IV	<i>Nuwiq</i> <sup>®</sup> (simococog alfa)	HEK 293F	Czynnik VIII pozbawiony domeny B	Nie	Sacharoza, Poloksamer 188
	<i>Elocta</i> <sup>®</sup> (efmorococog alfa)	HEK	Czynnik VIII pozbawiony domeny B kowalentnie związany z IgG	Nie	Bd.

CHO komórki jajowe chomika chińskiego (z ang. *chinese hamster ovary*);  
 HEK komórki pochodzące z embrionalnej tkanki nerki ludzkiej (z ang. *human embryonic kidney*);  
 BHK linia komórkowa z noworodka chomika (z ang. *baby hamster kidney*).

Dożylne podanie 1IU/kg m.c. powoduje wzrost aktywności czynnika w osoczu o około 1,5-2,0%. W celu obliczenia należytnej dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia stosuje się wzór (*Windyga 2017a*):

$$\text{DAWKA} = \text{wymagana aktywność czynnika VIII w osoczu biorcy [\%]} \times \text{masa ciała} \times 0,5$$

*Afstyla*<sup>®</sup> (lonococog alfa) w profilaktyce leczenia krwawienia z deficytu czynnika krzepnięcia VIII u pacjentów z hemofilią A

Powyższy wzór może być zastosowany przy doborze dawki zarówno osoczowych jak i rekombinowanych czynników krzepnięcia. Częstotliwość podawania leku wynika z czasu półtrwania czynnika VIII, z tego powodu po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta oraz aktywności czynnika w osoczu, wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 godziny. Należy zwrócić uwagę, że u dorosłych chorych czas półtrwania czynnika VIII wynosi około 10h z klirensiem wynoszącym około 3 ml/h/kg. U dzieci okres półtrwania jest nieco krótszy i wynosi około 8-9 godzin z klirensiem >4 ml/h/kg (*Windyga 2016*).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii.

Tabela 21. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii (*Windyga 2016*).

Rodzaj leczenia	Definicja
Leczenie epizodyczne, „na żądanie”	wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia
<b>Długoterminowa profilaktyka</b>	
Pierwotna profilaktyka	regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia
Wtórna profilaktyka	regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych
Trzeciorzędowa profilaktyka	regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów
<b>Inne formy profilaktyki</b>	
Okresowa profilaktyka	wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku

\* zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;

\*\* duże stawy to np. skokowo-goleniowy, kolanowy, biodrowy, łokciowy i barkowy.

Podstawą leczenia hemofilii jest substytucja niedoborowego czynnika w formie długoterminowej profilaktyki krwawień, szczególnie w pierwszych latach życia, co prowadzi do zmniejszenia częstości krwawień, ograniczenia rozwoju artropatii oraz podniesienia jakości życia pacjentów. Wyróżnia się cztery główne modele profilaktyki długoterminowej (*Windyga 2016*):

- **model szwedzki** – leczenie wdrożone na przełomie pierwszego i drugiego roku życia przed wystąpieniem pierwszego istotnego krwawienia. Czynniki podawany jest co drugi dzień lub trzy razy w tygodniu zazwyczaj w dawce 25-40 IU/kg, dawkowanie dobiera się tak, aby uzyskać aktywność czynnika na poziomie nie mniejszym niż 1 IU/dl oraz uniknąć samoistnych krwawień. Jest to przykład profilaktyki wysokodawkowej. Przeciętny dorosły pacjent w Szwecji otrzymuje czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 2000 IU lub co drugi dzień w dawce 1500 IU;
- **model holenderski** – model dawek pośrednich, profilaktykę rozpoczyna się po wystąpieniu 1-2 krwawień dostawowych lub po pojawieniu się 2 krwawień pozastawowych w ciągu miesiąca, wymagających substytucji. Średnio profilaktykę rozpoczyna się około 4 roku życia, stosując mniejsze dawki (około 15 IU/kg trzy razy w ciągu tygodnia). Najważniejszym elementem monitorowania leczenia jest ocena kliniczna (minimalna liczba krwawień), a nie wyniki badań laboratoryjnych i dążenie do utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie > 1 IU/dl. Przeciętny dorosły pacjent z hemofilią A otrzymuje profilaktycznie czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 1000 IU;
- **model kanadyjski** – tzw. „model wzrastających dawek”, gdzie profilaktykę rozpoczyna się od dawki 50 IU/kg raz w tygodniu. Pojawiające się podczas profilaktyki epizody krwawienia są wskazaniem do modyfikacji dawkowania na 30 IU/kg dwa razy w tygodniu, a następnie 25 IU/kg co drugi dzień jeśli brak skuteczności;
- **model amerykański** – stosowanie czynnika VIII w dawce 25 IU/kg co drugi dzień (*Windyga 2016*).

Profilaktyka trzeciorzędowa powinna być rozpoczęta we wczesnym dzieciństwie i nie później niż po pierwszych epizodach krwawienia. Każdy rok zwłoki z wdrożeniem profilaktyki u pacjenta z ciężką hemofilią po krwawieniu dostawowym wiąże się z ryzykiem pogorszenia stanu narządu ruchu o około 8%. Badania kliniczne niejednokrotnie wykazały większą skuteczność stosowania profilaktyki trzeciorzędowej w porównaniu z leczeniem „na żądanie” u pacjentów z ciężką hemofilią. Wobec powyższego, u chorych, u których doszło do rozwoju artropatii hemofilowej zaleca się zmianę sposobu leczenia z modelu „na żądanie” na długoterminową profilaktykę (*Windyga 2016*).

Ze względu na to, że koncepcja uniwersalnego schematu leczenia hemofilii jest niewystarczająca do optymalnego zabezpieczenia wszystkich pacjentów przed nadmiernym krwawieniem, w ostatnich kilku latach eksperci zwracają uwagę na konieczność indywidualnego podejścia do chorych, naciskając na personalizację terapii hemofilii A. W przygotowywaniu planu leczniczego należy w związku z tym uwzględnić parametry farmakokinetyczne oraz zmienność osobniczą pacjenta. Po podaniu leku następuje szybki wzrost aktywności, tzw. szczyt (z ang. *peak*), a następnie zmniejszanie aktywności czynnika o charakterze

dwufazowym (z ang. *two-compartmental*). Do najważniejszych parametrów farmakokinetycznych czynników krzepnięcia, których znajomość jest konieczna do optymalnego leczenia chorych, należy zaliczyć:

- końcowy okres półtrwania (z ang. *terminal half-life*) – potrzebny do planowania terapii, oszacowania w jakim czasie od wstrzyknięcia czynnika należy się spodziewać obniżenia jego aktywności o połowę;
- maksymalna aktywność czynnika krzepnięcia ( $C_{max}$ , IU/ml lub IU/dl);
- odzysk przyrostowy *in vivo* (IVR, z ang. *incremental in vivo recovery*) – potrzebny do przewidywania maksymalnej aktywności czynnika krzepnięcia po podaniu - przyrost w aktywności czynnika krzepnięcia w osoczu (IU/dl) w odniesieniu do podanych jednostek czynnika (IU/kg);
- klirens (ml/h/kg) – objętość osocza, z której zastosowany lek uległ eliminacji w jednostce czasu w przeliczeniu na kg masy ciała;
- średni czas obecności leku (MRT, z ang. *mean residence time*) – parametr odgrywający mniejszą rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych;
- objętość dystrybucji (z ang. *volume of distribution*) – wyliczana na podstawie końcowego okresu półtrwania i masy ciała obliczana w stanie wysycenia ( $V_{ss}$ /kg);
- pole pod krzywą (AUC, z ang. *area under the curve*) – liczone od chwili podania leku do ostatniego, wykrywalnej w osoczu aktywności czynnika krzepnięcia (Windyga 2016).

W celu ustalenia optymalnego planu długoterminowej profilaktyki należy również uwzględnić fenotyp krwotoczny (ciężki vs łagodny), wiek rozpoczęcia profilaktyki, aktywność fizyczną pacjenta oraz stopień stosowania się do reżimu długotrwałego postępowania związanego z regularnymi wstrzyknięciami niedoborowego czynnika (Windyga 2016).

Leczenie substytucyjne ciężkich krwawień należy monitorować poprzez oznaczanie aktywności czynnika VIII, słaba reakcja na leczenie jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki w kierunku obecności inhibitora czynnika VIII (Windyga 2017a). W przypadku wystąpienia krwawienia leczenie należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej (do 2 h). W sytuacji krwawienia zagrażającego życiu leczenie należy wdrożyć przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki (Windyga 2017a). W tabeli poniżej przedstawiono dawkowania czynnika VIII w zależności od ciężkości krwawienia.

Tabela 22. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A (Windyga 2017a, Windyga 2016).

Wskazanie	Czas leczenia [dni]	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu czynnika VIII (j./kg mc.)	Uwagi
wylewy krwi do stawów i mięśni, krwawienia z nosa lub z dziąseł, krwiomocz	1-2, jeśli efekt zbyt słaby rozważyć zwiększenie dawki i przedłużenie czasu leczenia	40-60	20-30 (jednorazowo lub co 24h)	zaleca się postępowanie zgodnie z algorytmem RICE*, przeciwbólowo można stosować inhibitory COX-2, paracetamol, leki narkotyczne np. tramadol, z chwilą ustąpienia bólu zaleca się rozpoczęcie fizjoterapii, jeśli krwawienie nie ustępuje w ciągu 48-72h można rozważyć aspirację krwi ze stawu
krwawienia do mięśnia biodrowo-łędźwiowego	początkowo: 1-2 następnie: 3-5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka w czasie rehabilitacji	początkowo: 80-100 następnie: 30-60	bd.	szczególnie istotne jest krwawienie do prawego mięśnia biodrowo-łędźwiowego, ponieważ objawy mogą imitować zapalenie wyrostka robaczkowego, obok substytucji niedoborowego czynnika stosuje się również leczenie przeciwbólowe, okłady z lodu, odciążenie kończyny i uniesienie oraz fizjoterapia po opanowaniu krwawienia
usuwanie zębów <sup>^</sup>	jednorazowo przed zabiegiem, wydłużyć czas leczenia w przypadku złożonych zabiegów	50	25 (jednorazowo)	od dnia ekstrakcji przez kolejne 7-10 dni lek przeciwfibrinolityczny, np. kwas traneksamowy 10-15 mg/kg co 8h;
wylewy krwi do dna jamy ustnej, krwiaki uciskające nerw lub tętnicę, krwawienia z przewodu pokarmowego, rozległe urazy głowy, złamania kości, drobne zabiegi diagnostyczne lub lecznicze (naktucia, małe nacięcia)	początkowo: 1-7 następnie 8-14, niekiedy dłużej + profilaktyka wtórna	początkowo: 80-100 następnie: 50	40-50 (co 12-24h)	krwawienia do szyi i gardła stanowią bezpośrednie zagrożenie życia ze względu na ryzyko niedrożności dróg oddechowych. W pierwszej kolejności należy podać czynnik krzepnięcia (w warunkach szpitalnych). W przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego po wstrzyknięciu czynnika VIII rozważyć wykonanie badania endoskopowego, często oprócz leczenia substytucyjnego podaje się kwas traneksamowy
krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwiaki zaotrzewnowe, zabiegi operacyjne	początkowo: 1-7 następnie 8-21, niekiedy dłużej + profilaktyka wtórna	początkowo: 80-100 następnie: 50	40-50 (co 8-24h)	krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego powinny być leczone w szpitalu. Obowiązuje zasada: najpierw lecz, potem diagnozuj. U każdego pacjenta po przebytych krwawieniach należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę krwawień koncentratem czynnika VIII

Wskazanie	Czas leczenia [dni]	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu czynnika VIII (j./kg mc.)	Uwagi
<b>głębokie zranienia</b>	5-7	50	bd.	tylko głębokie zranienia wymagają substytucji niedoborowego czynnika i interwencji chirurgicznej, małe urazy należy odkażać i zaopatrzyć opatrunkiem
<b>ciąża i poród u nosicielki hemofilii</b>	bd.	> 50 IU/dl		można stosować czynnik VIII lub desmopresynę, zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia
<b>duże operacje chirurgiczne</b>	14 dni	przed operacją: 80-100 po operacji: 1.-3. dzień: 60-80 4.-6. dzień: 40-60 7.-14. dzień: 30-50	bd.	w dniu operacji koncentrat czynników krzepnięcia podaje się na około 1-2 h przed zabiegiem
<b>małe operacje chirurgiczne</b>	1-5 dni po operacji (zależnie od rodzaju zabiegu)	przed operacją: 50-80 po operacji: 30-80	bd.	bd.

\* odpoczynek (R, z ang. *rest*), lód (I, z ang. *ice*), unieruchomienie bandażem uciskowym (C, z ang. *compression*), uniesienie (E, z ang. *elevation*).

W celu ochrony dzieci z ciężką hemofilią przed rozwojem artropatii zaleca się zastosowanie regularnego leczenia profilaktycznego: wieloletnie wstrzyknięcia przed wystąpieniem krwawienia lub po wystąpieniu drugiego z kolei krwawienia dostawowego oraz przed ukończeniem trzeciego roku życia (profilaktyka pierwotna) lub po wystąpieniu  $\geq 2$  krwawień do stawu (profilaktyka wtórna). U chorych, u których doszło do rozwoju artropatii hemofilowej zaleca się zastosowanie profilaktyki trzeciorzędowej opartej na różnych schematach leczenia dobranych na podstawie oceny skuteczności u danego pacjenta (*Windyga 2017a*).

W leczeniu chorych na hemofilię A wyróżnia się również możliwość stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII połączonego z fragmentem  $F_c$  immunoglobuliny o przedłużonym czasie działania (efmoroktokog alfa) (*Windyga 2017a*).

Lekiem z wyboru w leczeniu łagodnej hemofilii A (aktywność  $FVIII > 10$  IU/dl) jest **desmopresyna** (DDAVP, 1-deamino-8-D-argininowazopresyna) w dawce  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$  w powolnej dożylniej infuzji przez około 30-60 minut. U dorosłych lek może być stosowany również donosowo w dawce  $300 \mu\text{g}$  (u dzieci  $150 \mu\text{g}$ ) (*Windyga 2017a*, *Windyga 2016*). Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego odpowiadająca za przejściowe zwiększenie aktywności czynnika von Willebranda i VIII w krwioobiegu poprzez uwalnianie ich ze śródbłonka naczyniowego (*Windyga 2016*).

W terapii pacjentów stosuje się także leki wspomagające, wśród których wyróżnia się **kwasy traneksamowy** (TXA, z ang. *tranexamic acid*) hamujący fibrylizę, stosowany w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych (*Windyga 2017a*).

Substytucja niedoborowego czynnika krzepnięcia stanowi potencjalny czynnik ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko temu czynnikowi (inhibitor czynnika VIII). Obecnie nie udowodniono jednoznacznie, że stosowanie czynników rekombinowanych jest związane z większą immunogennością, jednak wykazano zwiększone ryzyko wytworzenia inhibitora u uprzednio nieleczonych pacjentów stosujących jeden z koncentratów czynników rekombinowanych II generacji. Należy zwrócić uwagę, że eksperci nie są całkowicie zgodni w zakresie interpretacji otrzymanych wyników (*Windyga 2016*).

Wśród chorych na hemofilię odnotowuje się wysoki odsetek powikłań w postaci pojawienia się inhibitora, który dotyczy około 30% pacjentów z ciężką postacią choroby. Leczenie w takich przypadkach opiera się na **eliminacji inhibitora** oraz **doraźnym zatrzymaniu krwawienia**. W celu usunięcia inhibitora stosuje się metodę indukcji immunotolerancji wobec deficytowego czynnika krzepnięcia, przeciwko któremu powstały przeciwciała. Sposób zahamowania krwawienia zależy w głównej mierze od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnestycznej oraz nasilenia krwawienia. U pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej postaci



hemofilii A, silnie odpowiadających na bodziec antygenowy (HR, z ang. *high responders*), niezależnie od wieku, zaleca się próbę indukcji immunotolerancji tak szybko jak to możliwe – najlepiej przy mianie inhibitora <10 BU/ml. Jeśli jednak u pacjenta z nawracającymi krwawieniami, często zagrażającymi życiu, miano inhibitora wynosi >10 BU/ml, leczenie również powinno zostać rozpoczęte bez zwłoki. W przypadku podjęcia decyzji o postępowaniu wyczekującym, w celu ograniczenia krwawienia zaleca się stosowania rFVIIa, nie aPCC, ponieważ mogą zawierać śladowe ilości czynnika VIII i w efekcie nasilać odpowiedź anamnestyczną. Indukcja immunotolerancji polega na podawaniu koncentratu czynnika VIII. W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie w zależności od miana inhibitora (*Windyga 2017*).

Tabela 23. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR (*Windyga 2017*).

Koncentrat FVIII	Maksymalne historyczne miano inhibitora	Aktualne miano inhibitora
100 IU/kg/d	<200 BU/ml	<10 BU/ml
100 IU/kg/d, lub 200 IU/kg/d	<200 BU/ml	≥10 BU/ml
200 IU/kg/d	maksymalne historyczne miano inhibitora >200 BU/ml lub jeśli w trakcie prowadzonego ITI miano inhibitora wzrosło >200 BU/ml	

W przypadku dzieci z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A, u których doszło do pojawienia się inhibitora w niskim mianie przy współwystępującej słabej reakcji na bodziec antygenowy (LR, z ang. *low responders*), zaleca się podjęcie próby indukcji immunotolerancji, gdy miano inhibitora utrzymuje się powyżej 6 miesięcy, a skuteczność leczenia zwiększonymi dawkami czynnika VIII jest niewystarczająca. Wystąpienie takiej sytuacji u pacjentów dorosłych (LR) jest wskazaniem do wdrożenia terapii ITI (indukcja immunotolerancji, z ang. *immune tolerance induction*), gdy krwawienia nie poddają się leczeniu z zastosowaniem zwiększonych dawek czynników krzepnięcia VIII i zachodzi potrzeba stosowania leków omijających inhibitor. U chorych o słabej reakcji antygenowej zaleca się rozpoczęcie ITI od dawki 50 IU/kg co drugi dzień. W razie niepowodzenia należy zwiększyć dawkę do 100 lub 200 IU/kg/d. Jeśli w trakcie leczenia ciężkiej hemofilii A powikłanej inhibitorem nie dojdzie do poprawy (redukcja miana inhibitora o co najmniej 20% w ciągu każdego 6 miesięcy) należy rozważyć inne opcje terapeutyczne, jak:

- zwiększenie dawki koncentratu FVIII;
- zamiana rekombinowanego czynnika krzepnięcia FVIII na koncentrat FVIII zawierający czynnik von Willebranda;
- dołączenie do leków ITI np. rytuksymabu;
- zastosowanie kombinacji powyższych trzech opcji;

- zakończenie ITI (*Windyga 2017*).

## 2.11 Wytyczne kliniczne dotyczące terapii hemofilii A

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia hemofilii A odnaleziono w dokumentach i na stronach internetowych następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – 2016;
- *Medical and Scientific Advisory Council* – 2018
- *United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation* – 2008, 2010, 2012, 2017;
- Konsensus ekspertów w Europie – 2017;
- *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation* – 2016;
- *National Haemophilia Council* – 2016;
- *Nordic Haemophilia Council* – 2015;
- *World Federation of Hemophilia* – 2014;
- *Haemophilia Foundation of New Zealand* – 2012;
- *European Association for Haemophilia and Associated Disorders* – 2008.

W celu przedstawienia jak najbardziej aktualnych danych, w poniższym rozdziale zawarto wyłącznie zalecenia opublikowane w ciągu ostatniej dekady. Odnalezione zalecenia opisano szczegółowo poniżej.

Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.

### 2.11.1 Wytyczne krajowe

Wg ekspertów *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A (zarówno postaci ciężkiej jak i umiarkowanej) zaleca się uzupełnianie deficytowego czynnika krzepnięcia poprzez dożylnie podawanie preparatów. Rekomenduje się stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII** ze względu na ich bezpieczniejszy profil w zakresie ryzyka przeniesienia zakażeń. U chorych z łagodną postacią hemofilii A leczeniem z wyboru jest stosowanie **desmopresyny**. Po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu zaleca się włączenie leczenia substytucyjnego. W standardowych warunkach nie należy stosować krioprecypitatu i preparatów osocza świeżo mrożonego, chyba że dotyczy to sytuacji zagrożenia życia, gdy liofilizowane koncentraty nie są dostępne. W niektórych sytuacjach rozważa się stosowanie leków wspomagających jak np. kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo. Wg ekspertów podstawą współcze-

snego leczenia hemofilii A jest profilaktyka krwawień, która w badaniach klinicznych okazała się skuteczniejsza niż leczenie „na żądanie”. Zaleca się, aby u wszystkich chorych z krwawieniem, u których nie stosowano profilaktyki pierwotnej, dążyć do wdrożenia profilaktyki wtórnej. Jeśli u chorego na hemofilię A stwierdzono artropatię hemofilową, to rekomenduje się rozważenie zastosowania profilaktyki trzeciorzędowej. Jeśli pacjent cierpi na łagodną postać choroby i nie występują żadne samoistne krwawienia to po osiągnięciu dojrzałości fizycznej można zakończyć długoterminową profilaktykę krwawień. Zaleca się okresową prewencję krwawień w sytuacjach wzmożonej aktywności fizycznej (*Windyga 2016*).

Poważnym powikłaniem leczenia hemofilii A, dotyczącym około 30% pacjentów cierpiących na ciężką postać schorzenia, jest pojawienie się inhibitorów czynników. Celem terapii takich chorych jest wywołanie immunotolerancji (ITI) poprzez podawanie czynnika VIII w zależności od miana inhibitorów. Brak danych na temat preferowanego rodzaju czynników skutecznych w ITI, eksperci zalecają stosowanie tego samego koncentratu czynników, który podawano w okresie wykrycia powikłania. U chorych z ciężką postacią schorzenia, którzy należą do grupy pacjentów silnie odpowiadających na antygen, terapia ITI powinna zostać wdrożona tak szybko jak to tylko możliwe, najlepiej gdy miano inhibitora jest < 10 BU/ml. Jeśli poziom inhibitora przekracza 10 BU/ml, do czasu osiągnięcia wartości granicznej możliwe jest zastosowanie rekombinowanych czynników VIIa. Eksperci nie zalecają na tym etapie stosowania aPCC, gdyż zawiera śladowe ilości czynnika VIII, która może być odpowiedzialna za pojawienie się odpowiedzi anamnesticznej. U dzieci z ciężką postacią choroby, ale niskim mianem inhibitora i słabą reakcją na antygen należy podjąć próbę ITI w sytuacji gdy wysoki poziom inhibitora utrzymuje się ponad 6 miesięcy. Jeśli nie uzyskano efektu terapeutycznego u chorych z tym powikłaniem, można rozważyć zmodyfikowanie leczenia w postaci zwiększenia dawki koncentratu, u chorych otrzymujących rekombinowane czynniki krzepnięcia podjąć próbę zmiany na koncentraty FVIII zawierające czynnik von Willebranda, dołączenie leków immunomodulujących, skojarzenie kilku terapii lub zakończenie ITI (*Windyga 2017*).

W warunkach polskich dzieci z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66) mogą zostać zakwalifikowane do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 29 czerwca 2018r. leczenie obejmuje pierwotną profilaktykę krwawień, wtórną profilaktykę oraz możliwość indukcji immunotolerancji w przypadku pacjentów z powikłaniem w postaci krążącego inhibitora (*MZ 29/06/2018*). W tabeli poniżej zestawiono główne założenia programu.

Tabela 24. Założenia programu lekowego dotyczącego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (MZ 29/06/2018).

populacja docelowa	refundowane czynniki	schemat leczenia
<b>moduł profilaktyki pierwotnej</b>		
dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 rż, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynnika VIII poniżej 1%	koncentraty osoczopochodne czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowane czynnika VIII pierwszej generacji	<b>dzieci do 2 rż:</b> 25-40 IU/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu <b>dzieci &gt;2 rż:</b> 25-40 IU/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem
nowodiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi	koncentraty rekombinowane czynnika VIII minimum drugiej generacji	
konieczność założenia centralnego dostępu dożylnego	dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 rż, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynnika VIII poniżej 1%	<b>1. doba:</b> 40-70 IU/kg m.c. co 8 h <b>2.-5. doba:</b> 30-50 IU/kg m.c. <b>6. doba:</b> jednorazowo 30-50 IU/kg m.c. <b>10. doba:</b> jednorazowo 30-50 IU/kg m.c.
	nowodiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi	
<b>moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b>		
dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18 rż, chorzy na hemofilię A lub B po wystąpieniu wylewów do stawów	koncentraty osoczopochodnych czynników VIII oraz koncentraty rekombinowanych czynników VIII pierwszej generacji	<b>dzieci do 2 rż:</b> 25-40 IU/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu <b>dzieci &gt;2 rż:</b> 25-40 IU/kg m.c., 3 razy w tygodniu
<b>program wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem)</b>		
Dzieci do 18 rż:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) &gt;5 B.U. oraz mianie ≤ 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora &gt; 6 miesięcy;</li> <li>pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki</li> </ul>	-	Indywidualne

Wśród preparatów refundowanych w ramach programu lekowego znajdują się niżej wymienione substancje:

- osoczopochodny ludzki czynnik krzepnięcia VIII – *Beriate*<sup>®</sup>, *Immunate*<sup>®</sup>, *Octanate*<sup>®</sup>;

- octocog alfa – *Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, *Recombinate*<sup>®</sup>;
- simoktokog alfa – *Nuwiq*<sup>®</sup>;
- turoctocog alfa – *NovoEight*<sup>®</sup>;
- efmoroktokog alfa – *Elocta*<sup>®</sup> (MZ 29/06/2018).

Ponadto w Polsce na lata 2012-2018 zaplanowano realizację programu „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”, który stanowi kontynuację części zadań zrealizowanych w latach 2005-2011 w ramach projektu „Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”. W 2015 roku łączna wartość umów na realizację powyższego programu wyniosła około 226 milionów złotych, a liczba uczestników przekroczyła 2300 osób, przy czym 442 osoby stanowiły dzieci. Celem programu było zapewnienie pacjentom dostępu do leczenia w warunkach domowych, możliwości przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych, długo- i krótkoterminowej profilaktyki oraz możliwości przeprowadzenia ewentualnie indukcji immunotolerancji, po pojawieniu się inhibitora (MZ 2018). Nowa edycja Narodowego Programu została poddana ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2018 roku. W maju 2018 roku został wydany dokument Rady Przejrzystości pozytywnie opiniujący projekt programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”. Wobec powyższego wysoce prawdopodobne, że nowa edycja programu zostanie zatwierdzona, a założenia programu będą realizowane w kolejnych latach (OPR 117/2018).

W ostatnim czasie eksperci Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddali ocenie słuszność objęcia refundacją produktu leczniczego *ReFacto AF*<sup>®</sup> (moroktokog alfa) w leczeniu hemofilii A w ramach wyżej przedstawionego programu lekowego. Prezes Agencji nie wydał pozytywnej opinii w sprawie rekomendacji dotyczącej refundacji ocenianego produktu leczniczego ze względu na brak wystarczających danych przedstawiających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu. Analiza wnioskowanej technologii wykazała również, że stosowanie preparatu *ReFacto AF*<sup>®</sup> jest droższe niż innych rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (RP 2017).

### 2.11.2 Wytyczne zagraniczne

W celu przedstawienia jak najbardziej aktualnych danych, w poniższym rozdziale zawarto wytyczne praktyki klinicznej opublikowane maksymalnie 10 lat temu. Poniższe rekomendacje zostały przedstawione w kolejności od najnowszych do najstarszych.

W kwietniu 2018 roku eksperci *Medical and Scientific Advisory Council* wydali aktualizację rekomendacji dotyczących stosowania produktów zarejestrowanych do leczenia hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia.

W terapii hemofilii A zaleca się stosowanie **koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia**, wśród których wyróżniono trzy generacje preparatów. Autorzy publikacji zwracają również uwagę na nowe, rekombinowane czynniki krzepnięcia będące fuzją FVIII z Fc fragmentem ludzkiej immunoglobuliny G, co wydłuża ich okres półtrwania w organizmie. Według towarzystwa MASAC rekomendowaną terapią z wyboru w przypadku chorych z hemofilią A są rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII, których stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem zakażeń wirusowych w porównaniu z czynnikami osoczopochodnymi. W leczeniu łagodnej postaci hemofilii A wyróżnia się możliwość zastosowania desmopresyny (DDAVP), szczególnie w terapii pacjentów, u których udokumentowano istotny wzrost czynnika VIII po DDAVP. Autorzy nie zalecają wdrożenia leczenia DDAVP u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz pacjentów z łagodną hemofilią A, u których desmopresyna nie zapewnia adekwatnego wzrostu poziomu czynnika VIII (*MASAC 2018*). Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia zarejestrowanych przez FDA do stosowania w hemofilii A znajduje się produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> stanowiący przedmiot niniejszego dokumentu. Preparat został zaakceptowany przez FDA w 2016 roku. Zaleca się stosowanie dawki 40-50 IU/kg dwa razy w tygodniu u młodzieży oraz dzieci  $\geq 12$  roku życia. U dzieci  $< 12$  rż zaleca się stosowanie dawki 55-70 IU/kg dwa razy w tygodniu (*MASAC 2018a*). U pacjentów, u których doszło do rozwinięcia się poważnego powikłania po terapii czynnikami krzepnięcia – inhibitora – rekomenduje się stosowanie koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny (FEIBA/aPCC) oraz rekombinowanych czynników VII. FEIBA posiada możliwość ominięcia inhibitora czynnika VIII i zahamowania krwawienia. Rekombinowane czynniki VII są wskazane do stosowania u pacjentów z wrodzoną hemofilią A i obecnym inhibitorem (*MASAC 2018*).

Według wytycznych *United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation* leczeniem pierwszego wyboru u chorych na hemofilię A jest stosowanie czynników krzepnięcia. Przy wyborze właściwego preparatu należy wziąć pod uwagę dwa główne aspekty bezpieczeństwa: ryzyko transmisji wirusów oraz rozwoju inhibitora. Zgodnie z zaleceniami autorów publikacji w leczeniu wrodzonej hemofilii należy stosować **rekombinowane czynniki krzepnięcia**, w szczególności u pacjentów, u których uprzednio stosowano osoczopochodne czynniki krzepnięcia. Stosowanie tych preparatów nie wiąże się z ryzykiem infekcji. Wśród preparatów rekombinowanych dostępnych w Wielkiej Brytanii wyróżnia się:

- preparaty pierwszej generacji: *Recombinate*<sup>®</sup> (nie rozpowszechniony w Wielkiej Brytanii)
- preparaty drugiej generacji: *Kogenate-Bayer*<sup>®</sup>, *Helixate NexGen*<sup>®</sup>, *ReFacto*<sup>®</sup>
- preparaty trzeciej generacji: *Advate*<sup>®</sup>.

U dzieci z ciężką postacią hemofilii A rekomenduje się profilaktyczne podawanie czynnika VIII w celu prewencji krwawień do stawów i innych epizodów krwotocznych. W szczególności leczenie powinno zostać

rozpoczęte po drugim krwawieniu dostawowym lub istotnym krwawieniu do tkanek miękkich. W leczeniu hemofilii A możliwe jest również zastosowanie krioprecypitatu i osocza świeżo mrożonego, jednak te produkty powinny być rozważane w drugiej linii leczenia, tylko w sytuacji, gdy koncentraty czynników krzepnięcia po podwójnej inaktywacji wirusowej są niedostępne. Na liście leków stosowanych w hemofilii A widnieje również desmopresyna, zalecana w umiarkowanej postaci hemofilii A oraz u objawowych nosicieli choroby, często w skojarzeniu z kwasem traneksamowym. Kwas traneksamowy jest szczególnie skuteczny w przypadkach krwawień z błon śluzowych. W terapii ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorem zaleca się leczenie skojarzone czynnikami krzepnięcia z rekombinowanym czynnikiem VII i FEIBA (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny) (*UKHCDO 2008, UKHCDO 2010*). Brytyjskie organizacje zajmujące się standardami hemofilii i zaburzeń hemostatycznych (*UKHCDO*, z ang. *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization* oraz *BCSH*, z ang. *British Committee for Standards in Haematology*) w 2012 roku wydali dokument zawierający informacje odnoszące się do postępowania w przypadku rozpoznania hemofilii u płodów i noworodków. Leczeniem z wyboru w przypadku potwierdzenia hemofilii A są **koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII** i powinny być dostępne w trybie natychmiastowym. Terapia zastępcza w okresie noworodkowym powinna być monitorowana w celu dobrania odpowiedniej dawki i osiągnięcia pożądanego poziomu czynnika krzepnięcia. Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia po inaktywacji wirusowej w dawce 15-25 ml/kg mogą być podawane, gdy wystąpi nagła potrzeba podania leczenia, a diagnoza hemofilii nie jest jeszcze potwierdzona. Nie zaleca się podawania desmopresyny u noworodków. Po potwierdzeniu diagnozy hemofilii rekomenduje się wdrożenie krótkotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów o podwyższonym ryzyku krwawienia: po urazie okołoporodowym, porodzie instrumentalnym lub przedłużonym II okresie porodu. Do rozważenia przeprowadzenie prewencyjnego podawania czynników krzepnięcia u noworodków urodzonych przedwcześnie (*BCSH 2012*). W terapii dzieci z ciężką postacią hemofilii A, u których stwierdzono obecność inhibitora, brytyjscy eksperci zalecają niezwłoczne rozpoczęcie indukcji immunotolerancji w celu eliminacji przeciwciał i przywrócenia prawidłowej odpowiedzi klinicznej na podawany czynnik krzepnięcia VIII. Terapię ITI powinno się rozpocząć tak szybko jak to tylko możliwe, najlepiej zaraz po stwierdzeniu obecności inhibitora, niezależnie od jego miana. W ramach pierwszej linii leczenia powyższego powikłania zaleca się przeprowadzenie terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (*UKHCDO 2017*). W tabeli poniżej zestawiono rekomendowane schematy leczenia w zależności od miana inhibitora.

Tabela 25. Schematy leczenia powikłania inhibitorem hemofilii A (UKHCDO 2017).

Miano inhibitora	Schemat leczenia
<5 BU	Rozpocząć ITI od dawki 50 IU/kg co drugi dzień Eskalacja częstości i dawki w zależności od potrzeb. Wzrost miana inhibitora powyżej 40 BU – zwiększenie dawki do 100 IU/kg/dzień. Wzrost miana inhibitora powyżej 200 BU – zwiększenie dawki do 200 IU/kg/dzień.
<5 oraz <200 BU	Rozpocząć ITI w dawce 100 IU/kg/dzień Eskalacja dawki czynnika VIII w zależności od potrzeb. Wzrost miana inhibitora powyżej 200 BU – zwiększenie dawki do 200 IU/kg/dzień
>200 BU	Rozpocząć ITI w dawce 200 IU/kg/dzień

W maju 2016 roku odbyło się spotkanie „Kreuth IV”, na którym eksperci 24 krajów europejskich opracowało konsensus stanowiący podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii hemofilii. W wytycznych wydanych w 2017 roku autorzy zalecają, aby pacjentom, u których stwierdzono obecność inhibitora należy umożliwić dostęp do terapii indukcji immunotolerancji. Wg ekspertów możliwe jest prowadzenie terapii preparatami o wydłużonym czasie półtrwania, które powinno być indywidualnie dobrane do pacjenta z uwzględnieniem stylu życia chorego oraz specyficznej farmakokinetyki. Ponadto, zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego (Giangrande 2017).

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2016 roku przez *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*, w których eksperci zalecają stosowanie profilaktyki krwawień, ponieważ zabezpiecza pacjenta przed powikłaniami krwotoków oraz zmniejsza ryzyko uszkodzenia stawów. Uważa się, że profilaktyka jest głównym zamierzeniem terapii, w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego. Autorzy rekomendacji podkreślają, że prewencyjne zastosowanie zastępczych czynników krzepnięcia jest skuteczne, gdy poziom FVIII nie przekracza 1 IU/dl. Nie jest jasne, czy każdy pacjent powinien pozostawać na profilaktycznej terapii, aż do dorosłości. Eksperci zalecają stosowanie krótkotrwałej profilaktyki przez 4-8 tygodni u chorych, u których dochodzi do nawracających krwawień do stawów. AHCDO również zaleca dawkowanie leku według dwóch głównych protokołów (Malmo i Utrecht) wspomnianych powyżej. Podczas wyboru między dostępnymi czynnikami krzepnięcia zaleca się stosowanie osoczo pochodnych, inaktywowanych preparatów lub rekombinowanych zamiast krioprecypitatów czy osocza świeżo mrożonego. W przypadku hemofilii A terapią z wyboru są **rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII**. Syntetyczny analog wazopresyny (desmopresyna) jest zalecana jako terapia z wyboru w przypadku chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A, ponieważ poziom czynnika VIII może wzrosnąć, a jednocześnie nie zwiększa ryzyka rozwoju inhibitora. Eksperci w szczególności zalecają takie postępowanie u chorych obciążonych nosicielstwem wadliwego genu hemofilii A. U każdego pacjenta, który prze-



stał prawidłowo odpowiadać na terapię powinno podejrzewać się pojawienie się inhibitora. Powikłanie częściej dotyczy chorych z ciężką postacią choroby. Wybór sposobu leczenia zależy od miana inhibitora, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie oraz miejsca i natury krwawienia. Pacjenci słabo reagujący na bodziec antygenowy mogą być leczeni przy użyciu specyficznych czynników krzepnięcia w najwyższej możliwej dawce w celu neutralizacji przeciwciał i zahamowania krwawienia. Istnieje niskie prawdopodobieństwo, że pacjenci z poziomem inhibitora > 5 BU/ml zareagują na bardzo wysokie dawki dożylnie podawanych czynników krzepnięcia. W takich sytuacjach leczeniem z wyboru są leki omijające inhibitor jak rekombinowany FVIIa i PCC (AHCDO 2016).

Eksperti *National Haemophilia Council* stworzyli wytyczne postępowania w przypadku krwawienia u pacjentów z hemofilią A. Zalecają podanie czynników krzepnięcia VIII. Wyróżniają produkt leczniczy *Advate*<sup>®</sup>, który może być stosowany w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia. Wstrzyknięcia desmopresyny są przez towarzystwo zalecane w przypadku krwawień u niektórych chorych na hemofilię A i chorobę Von Willebranda. Należy unikać stosowania desmopresyny u pacjentów powyżej 55 roku życia, z historią niewydolności serca lub innym schorzeniem wymagającym leczenia diuretykami oraz u chorych z rozpoznaną miażdżycą naczyń lub chorobą niedokrwienią serca. Ostrożność w podawaniu leku należy zachować u ciężarnych, pacjentów z ryzykiem choroby niedokrwiennej serca oraz u dzieci poniżej drugiego roku życia. Wśród leków stosowanych w leczeniu hemofilii A wyróżniono również kwas traneksamowy będący czynnikiem antyfibrynolitycznym, wskazanym u chorych do krótkotrwałego stosowania w celu zmniejszenia lub prewencji krwotoków (NHC 2016).

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia grupy *Nordic Haemophilia Council* z 2015 roku. Wg ekspertów profilaktyczne postępowanie należy wdrożyć przed wystąpieniem krwawienia do stawu. Preparat powinien być podawany raz w tygodniu w dawce 25 IU/kg. W miarę możliwości należy dążyć do zwiększenia częstotliwości podawania leku co dwa dni. Autorzy zaleceń rekomendują stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII** jeśli to możliwe. Pacjenci z łagodną postacią hemofilii (poziom czynnika krzepnięcia 1-2%) także powinni zostać poddani postępowaniu profilaktycznemu. Sugeruje się stosowanie dawek 20-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, jednak schemat należy dostosować do poziomu odpowiedzi na leczenie i wieku. W sytuacji potwierdzenia obecności inhibitora u chorych słabo reagujących na bodziec antygenowy (LR) zaleca się kontynuowanie regularnej terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia w celu indukcji immunotolerancji. Jeśli pacjent nie stosował regularnie profilaktycznych dawek koncentratów, a czynniki krzepnięcia były podawane w razie potrzeby „na żądanie”, nale-

ży wdrożyć regularne podawanie czynników VIII w ramach ITI. U dzieci, u których odnotowuje się silną reakcję na bodziec antygenowy (HR) i nie obserwuje się krwawienia, można zastosować postępowanie wyczekujące (do zaniknięcia inhibitora, preferencyjne < 10 BU/ml). Pojawienie się krwawienia jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia ITI. U dorosłych pacjentów HR należy rozpocząć ITI. U dorosłych chorych opornych na leczenie można rozważyć skojarzoną terapię niedoborowego czynnika krzepnięcia i immunosupresji. Leki omijające inhibitor (aPCC i rFVIIa) są preparatami z wyboru w leczeniu chorych, u których stwierdzono miano inhibitora na poziomie > 5 BU/ml (*Armstrong 2015*).

Autorzy rekomendacji *World Federation of Hemophilia* opublikowali w 2014 roku dokument zawierający szczegółowe zasady rozpoznawania i leczenia hemofilii oraz pokrewnych skaz krwotocznych. Eksperti zalecają profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu. Redukcja epizodów krwawienia zapobiega uszkodzeniu stawów, dzięki czemu umożliwia prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego. U chorych z nawracającymi krwawieniami do tych samych lokalizacji stawowych zaleca się zastosowanie krótkoterminowej profilaktyki przez 4 do 8 tygodni, w celu przerwania cyklu krwawienia. Leczenie może być skojarzone z równoczesną intensywną fizjoterapią lub synowiortezą. Protokół podawania czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki krwawień powinien być zindywidualizowany i dopasowany do pacjenta. Aktualnie nie istnieje jeden, powszechny sposób dawkowania terapii, wykorzystywane są dwa protokoły profilaktyczne (*Srivastava 2014*):

- **protokół z Malmö** – 25-40 j.m./kg na dawkę podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A;
- **protokół z Utrechtu** – 15-30 j.m./kg na dawkę, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.

W postępowaniu z chorym z rozpoznaną hemofilią, eksperci WFH zalecają wdrożenie terapii opartej na koncentraty czynników krzepnięcia (**rekombinowanych** lub **osoczopochodnych**), a nie krioprecypitacie lub osoczu świeżo mrożonym. Wybór pomiędzy rodzajem koncentratów czynników krzepnięcia powinien być indywidualny i dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami. Doniesienia naukowe wykazują obecnie niskie ryzyko przekazania zakażenia wirusowego w związku ze stosowaniem czynników osoczopochodnych, aczkolwiek istnieje niebezpieczeństwo przeniesienia choroby prionowej. Leczeniem z wyboru w hemofilii A jest uzupełnienie deficytowego czynnika krzepnięcia VIII. Każda jednostka podanego preparatu na kilogram masy ciała we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. Czynnik powinien być podawany w wolnym wlewie dożylnym, ponieważ ciągłe podanie leku pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika, jest korzystniejsze i wygodniejsze. Jednak należy pamiętać o możliwości wystąpienia awarii pompy, dlatego pacjenci powinni być często monitorowani. Dawkę podawanego czynnika dobiera się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens. W tym celu stosuje się wzór

stanowiący iloczyn wagi pacjenta w kilogramach i pożądaną wzrost poziomu czynnika w j.m./dl pomnożone przez 0,5. Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wytycznych wspomniano o możliwości zastosowania takich leków jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. Obecnie inhibitory czynnika VIII są uważane za najpoważniejsze powikłanie leczenia hemofilii. Powyższy termin odnosi się do pojawienia się w surowicy chorego przeciwciał klasy IgG, które neutralizują czynnik krzepnięcia, a stan ten należy podejrzewać, gdy nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie podawanymi czynnikami krzepnięcia. Wybór odpowiedniego preparatu powinien stanowić wypadkową kilku zmiennych, wśród których należy uwzględnić miano inhibitora, wcześniejszą odpowiedź kliniczną na dany preparat oraz miejsce i charakter krwawienia. W przypadku pacjentów z inhibitorem o niskim mianie możliwe jest zastosowanie czynnika krzepnięcia w dużo większej dawce, aby zatrzymać krwawienie pomimo niecałkowitej neutralizacji czynnika przez inhibitor. Leczenie nagłych przypadków chorych, u których wcześniej potwierdzono inhibitor w wysokim mianie, a którzy obecnie nie wykazują już takiego poziomu, także można stosować wysokie dawki czynników krzepnięcia. Celem takiego postępowania jest wywołanie odpowiedzi pamięci immunologicznej. Po uzyskaniu efektu należy odstąpić od podawania czynników krzepnięcia w monoterapii, przeciwko któremu skierowany jest inhibitor. Alternatywnym wyjściem jest zastosowanie leków omijających inhibitor (np. rekombinowany aktywowany czynnik VII i koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny). Ryzyko reakcji pamięci układu odpornościowego u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem, leczonych koncentratem czynników zespołu protrombiny (aktywowanych lub nie) zależy od rodzaju preparatu oraz zawartości czynnika VIII. Uważa się, że koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) odpowiadają za 30% przypadków odpowiedzi anamnestycznej u pacjentów, u których odnotowano pojawienie się inhibitora. Przed rozpoczęciem terapii indukcji tolerancji układu odpornościowego należy unikać podawania czynnika VIII, aby ułatwić spadek miana inhibitora. Obecnie nie istnieje jeden standardowy algorytm postępowania w terapii ITI (z ang. *immune tolerance induction*) (Srivastava 2014).

W rekomendacjach *Haemophilia Foundation of New Zealand* autorzy zalecają stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia** u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów ze względu na potencjalnie wysokie bezpieczeństwo stosowania preparatów w porównaniu z czynnikami osoczopochodnymi. U dzieci, u których rozpoczęto terapię rekombinowanymi czynnikami, należy ją kontynuować w dorosłym życiu. Również w przypadku objawowych kobiet, będących nosicielkami wadliwego genu, rekomenduje się stosowanie rekombinowanych preparatów w okresie okołoperacyjnym i przed inwazyjnymi zabiegami. Profilaktykę krwawień należy oferować pacjentom pediatrycznym z ciężką postacią hemofilii po pierwszym epizodzie istotnego krwawienia lub do trzeciego roku życia. Długość trwania terapii prewencyjnej zależy

od chorego, zaleca się stosowanie przynajmniej do okresu późnej dorosłości, jednak decyzja powinna zostać podjęta po uwzględnieniu indywidualnych okoliczności. U chorych, u których doszło do rozwinięcia się inhibitora zaleca się zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa lub osoczopochodnych leków omijających inhibitor w terapii epizodów krwawienia. Postępowanie u pacjentów, u których doszło do powikłania w postaci inhibitora jest kompleksowe i kosztowne. Rozpoznanie inhibitora u nowo zdiagnozowanych chorych, szczególnie pediatrycznych, mogą być skutecznie leczone poprzez indukcję immunotolerancji polegającej na przewlekłym stosowaniu wysokich dawek czynnika VIII w celu neutralizacji przeciwciał (HFNZ 2012).

Odnaleziono wytyczne europejskiego towarzystwa ds. hemofilii *European Association for Haemophilia and associated disorders*, które zostały opublikowane w 2008 roku i podkreślają konieczność dostępu do optymalnego leczenia dla wszystkich pacjentów z diagnozą hemofilii. Leczeniem pierwszego wyboru jest terapia zastępcza z zastosowaniem niedoborowego czynnika krzepnięcia we wstrzyknięciach dożylnych. Preparaty podaje się w związku z pojawieniem się krwawienia (tzw. leczenie „na żądanie”) lub w regularnych odstępach czasu w ramach profilaktyki krwawień. Eksperci zalecają stosowanie profilaktyki u pacjentów chorujących na hemofilię, ze względu na jej udowodniony ochronny wpływ na choroby stawów. Wczesne wdrożenie profilaktyki u dzieci może zapobiec wystąpieniu zagrażającym życiu krwawieniom, przewlekłym zapaleniom stawów, interwencjom chirurgicznym oraz poprawia jakość życia chorych. Autorzy zalecają stosowanie czynników krzepnięcia jeszcze przed wystąpieniem pierwszego epizodu krwawienia lub w chwili wystąpienia pierwszego zdarzenia, ponieważ dodatkową korzyścią z takiego postępowania jest zmniejszenie ryzyka rozwoju inhibitora. Członkowie europejskiego towarzystwa wyróżniają możliwość zastosowania dwóch rodzajów czynników krzepnięcia: **osoczopochodnych** lub **rekombinowanych**. Początkowo stosowano głównie czynniki osoczopochodne, jednak terapia tymi preparatami nierzadko wiązała się z ryzykiem przeniesienia zakażeń wirusowych. Obecnie nie odnotowuje się zagrożenia związanego z transmisją wirusów, jednak ryzyko jest potencjalnie zachowane w odniesieniu do prionów. Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia nie niesie za sobą niebezpieczeństwa przeniesienia zakażeń, a współczesne technologie produkcji preparatów umożliwiły eliminację białek zwierzęcych oraz ludzkich. Dodatkowo, ze względu na często pojawiające się powikłanie w przebiegu hemofilii A, którym jest inhibitor czynnika krzepnięcia VIII (około 30% chorych z ciężką postacią choroby) pacjenci, u których stwierdzono powyższą komplikację wymagają natychmiastowego leczenia. We wskazanych sytuacjach należy dążyć do terapii indukcji immunotolerancji (ITI) oraz zahamowania krwawienia. Eradykacja inhibitora u pacjenta z hemofilią pozwala na późniejszą kontynuację terapii zastępczej. Skuteczność ITI jest osiągnięta u ¾ pacjentów za pomocą regularnych infuzji wysokich dawek koncentratów czynników krzep-

---

nięcia. Zarówno dzieci jak i dorośli z wysokim poziomem inhibitora ( $>5 \text{ BU mL}^{-1}$ ) powinni zostać poddani ITI tak szybko jak to tylko możliwe. W tej grupie chorych konieczne może okazać się zastosowanie leków omijających inhibitor. Z kolei u pacjentów z niskim poziomem inhibitora ( $\leq 5 \text{ BU mL}^{-1}$ ) wystarczająca może okazać się terapia niedoborowym czynnikiem krzepnięcia w wysokich dawkach (EAHAD 2008).

### 2.11.3 Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Autorzy odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej towarzystw krajowych, zagranicznych i międzynarodowych, zgodnie zalecają wdrożenie u chorych na hemofilię A profilaktyki krwawień, w ramach której w większości przypadków wydaje się, że rekombinowane czynniki krzepnięcia stanowią grupę leków bardziej skutecznych niż osoczopochodne czynniki krzepnięcia. W wielu dokumentach poruszano również zagadnienie możliwych powikłań leczenia, jak np. pojawienie się inhibitorów czynnika krzepnięcia. W powyższej sytuacji zalecano stosowanie dużych dawek rekombinowanych czynników VIII lub leków omijających inhibitor, w zależności od poziomu miana inhibitora oraz reakcji na bodziec antygenowy chorego. W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 26. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii A.

Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A	Leczenie powikłań - inhibitor
<i>Medical and Scientific Advisory Council (MASAC 2018, MASAC 2018a)</i>	2018	Zaleca się stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> . W leczeniu łagodnej postaci hemofilii A wyróżnia się możliwość zastosowania <b>desmopresyny</b> , jednak nie zaleca się stosowania preparatu poniżej 2 roku życia. Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia zarejestrowanych do stosowania w USA znajduje się oceniana interwencja ( <i>Afstyla</i> <sup>®</sup> ) zalecana do stosowania u młodzieży i dzieci > 12 rż w dawce 20-50 IU/kg 2-3 razy w tygodniu oraz u dzieci < 12 rż w dawce 30-50 IU/kg 2-3 razy w tygodniu	Zaleca się stosowanie koncentratu <b>aktywowanych czynników zespołu protrombiny</b> lub <b>rekombinowanych czynników VIIa</b>
<i>Grupa Robocza ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (Windyga 2016, Windyga 2017)</i>	2016	Zaleca się stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> ze względu na zmniejszone ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. W łagodnej hemofilii A zaleca się stosowanie <b>desmopresyny</b> . Nie rekomenduje się stosowania krioprecypitatu i osocza świeżo mrożonego. W wybranych przypadkach możliwe jest zastosowanie <b>kwasu traneksamowego</b> i hemostatycznych środków działających miejscowo.	<p>W celu wywołania immunotolerancji u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec stosuje się FVIII w różnych dawkach w zależności od miana inhibitora.</p> <p>Pacjenci silnie odpowiadający na bodziec antygenowy – próba wywołania ITI (najlepiej przy mianie &lt; 10 BU/ml), jeśli miano inhibitora ≥ 10 w celu zahamowania krwawienia należy stosować <b>rekombinowane czynniki VIIa</b>.</p> <p>Dzieci z niskim mianem inhibitora, słabo reagujące – ITI, gdy inhibitor &gt; 6 miesięcy</p> <p>W celu zapobiegania krwawieniom podczas terapii ITI u chorych z ciężką postacią ITI zaleca się wstrzyknięcia <b>aPCC</b> i/lub <b>rekombinowane czynniki VIIa</b>.</p>
<i>United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO 2008, UKHCDO 2010, BCSH 2012, UKHCDO 2017)</i>	2008 2010 2012 2017	Eksperti zalecają stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> . Spośród dostępnych w Wielkiej Brytanii preparatów zarejestrowanych do stosowania wyróżnia się: <i>Recombinate</i> <sup>®</sup> , <i>Kogenate-Bayer</i> <sup>®</sup> , <i>Helixate NexGen</i> <sup>®</sup> , <i>ReFacto</i> <sup>®</sup> , <i>Advate</i> <sup>®</sup> . W ramach drugiej linii leczenia autorzy wyróżniają możliwość zastosowania <b>krioprecypitatu</b> lub <b>osocza świeżo mrożonego</b> . W umiarkowanej postaci choroby zaleca się stosowanie <b>desmopresyny</b> . W niektórych przypadkach podkreśla się także rolę <b>kwasu traneksamowego</b> (krwawienia z błon śluzowych).  Leczeniem z wyboru u noworodków są <b>rekombinowane czynniki krzepnięcia</b> .	W ostrych krwawieniach zaleca się skojarzenie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> z <b>rekombinowanym czynnikiem VII i FEIBA</b> .

Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A	Leczenie powikłań - inhibitor
Konsensus ekspertów europejskich (Giangrande 2017)	2017	W leczeniu możliwe jest zastosowanie czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie półtrwania, których podawanie powinno być indywidualnie dopasowane do pacjenta. Eksperti zalecają prowadzenie profilaktyki krwawień.	Zaleca się stosowanie terapii indukcji immunotolerancji u chorych, u których zaobserwowano obecność inhibitora
Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO 2016)	2016	Eksperti zalecają stosowanie profilaktyki krwawień, u pacjentów, u których poziom FVIII nie przekracza 1 IU/dl. Rekomenduje się <b>rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII</b> . Nie zaleca się stosowania krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego. <b>Desmopresyna</b> zalecana jest do stosowania u pacjentów z łagodną postacią.	Pacjenci słabo reagujący na bodziec antygenowy – <b>wysokie dawki czynników krzepnięcia</b> Pacjenci z wysokim mianem inhibitora (> 5 BU/ml) – <b>leki omijające inhibitor</b> .
National Haemophilia Council (NHC 2016)	2016	Eksperti zalecają terapię zastępczą czynnikiem VIII, wyróżniono <i>Advate</i> <sup>®</sup> zalecanego w leczeniu i profilaktyce krwawień w hemofilii A. Wśród innych leków sugerowanych w niektórych podgrupach chorych zaleca się stosowanie: <b>kwasy traneksamowy, desmopresyna</b> .	bd.
Nordic Haemophilia Council (Armstrong 2015)	2015	Autorzy rekomendują stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> o ile to możliwe. Profilaktyczną terapię zaleca się również u chorych z łagodną postacią hemofilii A.	Pacjenci słabo reagujący na bodziec antygenowy – <b>kontynuacja czynnikami krzepnięcia</b> Pacjenci silnie reagujący na bodziec antygenowy, bez cech krwawienia – <b>obserwacja</b> Pacjenci silnie reagujący na bodziec antygenowy z krwawieniem – <b>indukcja immunotolerancji</b> Miano inhibitora > 5 BU/ml – <b>leki omijające inhibitor</b>
World Federation of Hemophilia (Srivastava 2014)	2014	Zaleca się stosowanie <b>rekombinowanych</b> lub <b>osoczopochodnych czynników krzepnięcia</b> . Eksperti nie rekomendują stosowania krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego w ramach profilaktyki krwawień. Oprócz powyższych możliwe jest także zastosowanie <b>desmopresyny, kwasu traneksamowego</b> lub <b>kwasu epsilon-aminokapronowego</b> .	Niskie miano inhibitora – możliwe zastosowanie wysokich dawek czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia. Alternatywnym wyjściem jest zastosowanie leków omijających inhibitor, jak <b>rekombinowany aktywowany czynnik VII</b> lub <b>koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny</b> .
Haemophilia Foundation of New Zealand	2012	Zaleca się stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> , także u objawowych kobiet będących nosicielkami choroby w okresie okołopoopera-	Zaleca się stosowanie <b>czynników krzepnięcia w wysokich dawkach</b> lub <b>leków omijających inhibitor</b> .



Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A	Leczenie powikłań - inhibitor
(HFNZ 2012)		cyjnym.	
<i>European Association for Haemophilia and associated disorders (EAHAD 2008)</i>	2008	Leczenie profilaktyczne opiera się na stosowaniu <b>rekombinowanych</b> lub <b>osoczopochodnych</b> czynnikach krzepnięcia. Eksperci zwracają uwagę, że stosowanie rekombinowanych czynników VIII jest pozbawione ryzyka przeniesienia zakażeń, a zaawansowane technologie produkcji pozwoliły na eliminację białek zwierzęcych i ludzkich z preparatów.	We wskazanych przypadkach należy dążyć do indukcji immunotolerancji oraz zahamowania krwawienia. Zaleca się ITI zarówno u dzieci jak i u dorosłych, gdy miano inhibitora wynosi > 5 BU/ml, w tej grupie chorych konieczne może okazać się zastosowanie <b>leków omijających inhibitor</b> . U pacjentów z mianem inhibitora ≤ 5 BU/ml zaleca się stosowanie czynników krzepnięcia w wysokich dawkach

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> (*ChPL Afstyla 2018*) i projekcie programu lekowego. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocog alfa) jest wskazana do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Oceniana interwencja może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych. Należy także zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży (*untreated paediatric patients - PUPs*) (*ChPL Afstyla 2018*).

Aktualnie w programach lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) B.15 oraz B.94 leczenie chorych na hemofilią A dotyczy dzieci do 18 roku życia i jest podzielone na trzy moduły: profilaktyki pierwotnej, wtórnej oraz indukcji immunotolerancji w przypadku powikłania inhibitorem. Oceniana interwencja jest analizowana we wskazaniach stanowiących modyfikację aktualnie obowiązującej wersji powyższego programu lekowego.

Zgodnie z treścią programów lekowych w Polsce, koncentraty czynników krzepnięcia przynajmniej II generacji objęte są finansowaniem u nowozdiagnozowanych dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Mając na uwadze, że produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> stanowi koncentrat rekombinowanych czynników krzepnięcia III generacji, jako populację docelową należy wziąć pod uwagę tak zdefiniowaną grupę pacjentów kwalifikujących się do leczenia profilaktycznego (w module profilaktyki pierwotnej, lub – po wystąpieniu krwawień do stawów, w module profilaktyki wtórnej [po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej odnośnie ciężkości choroby i wcześniejszego leczenia]), populacja ta ma również zapewnioną możliwość podania leku przy konieczności założenia dostępu centralnego (także po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej).

Ze względu na specyfikę schorzenia, rzadkość jej występowania oraz ograniczony zakres danych dla docelowej populacji należy uwzględnić również wyniki dla podgrupy otrzymującej wyłącznie leczenie „na żądanie, a także poszerzyć ocenę danych klinicznych dla produktu *Afstyla*<sup>®</sup> o całość ocenianej populacji obejmując także osoby dorosłe. Należy także zwrócić uwagę na rozszerzoną rejestrację leku uwzględniającą możliwość zastosowania lonoctocogu alfa w całej populacji, bez względu na wcześniejsze leczenie, przy dostępności danych klinicznych tylko dla populacji wcześniej leczonej, zatem przy włączaniu danych klinicznych nie należy stosować ograniczenia na brak wcześniejszego leczenia.

---

Również pomimo braku doniesień naukowych odnośnie skuteczności i dawkowania leku *Afstyla*<sup>®</sup> w ITI (indukcja immunotolerancji) podczas leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem, program lekowy przewiduje zastosowanie preparatu u tych chorych.

Podsumowując, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4 Liczebność populacji docelowej

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

## 5 Opis ocenianej interwencji – *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocog alfa)

Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyla 2018*). Lonoctocog alfa (rFVIII-sc), będący substancją aktywną produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup>, składa się z łańcucha ciężkiego i lekkiego, które są kowalently połączone nadając tym samym większą stabilność cząsteczce oraz zapewniając wyższe powinowactwo do czynnika von Willebranda. Wyżej wymienione cechy są odpowiedzialne za unikalną budowę leku, wyróżniającą lonoctocog alfa na tle innych rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz zapewniają poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (*Al-Salama 2017*).

10 listopada 2016 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup>, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Wykazano korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” oraz na potrzeby operacji chirurgicznych (*CHMP 2016*). Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> został zarejestrowany do stosowania w Europie w 2017 roku (*EMA 2017a*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 kwietnia 2018 r. (*ChPL Afstyła 2018*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – *Afstyła*<sup>®</sup> (lonococog alfa)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1158/001
		EU/1/16/1158/002
		EU/1/16/1158/003
		EU/1/16/1158/004
		EU/1/16/1158/005
		EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 Styczeń 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 kwietnia 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	<i>Afstyła</i> <sup>®</sup> 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

*Afstyła*<sup>®</sup> (lonococog  $\alpha$ ) | w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

*Afstyla*<sup>®</sup> 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Afstyla*<sup>®</sup> 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Afstyla*<sup>®</sup> 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Afstyla*<sup>®</sup> 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Afstyla*<sup>®</sup> 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Afstyla*<sup>®</sup> 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

#### Mechanizm działania

*Afstyla*<sup>®</sup> (INN: lonoctocog alfa) jest rekombinowanym ludzkim białkiem, który zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do skutecznej hemostazy. *Afstyla*<sup>®</sup> jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. *Afstyla*<sup>®</sup> wykazała wyższe powinowactwo czynnika VWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Kompleks czynnika von Willebranda i czynnika VIII składa się z dwóch cząsteczek (czynnik VIII i czynnik von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Podawany pacjentowi choremu na hemofilię czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwioobieg pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, powodującym obniżenie poziomu czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie lub w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. Dzięki terapii zastępczej poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, co umożliwia czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

#### Właściwości farmakokinetyczne

##### *Osoby dorosłe*

Właściwości farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> były mierzone u 81 wcześniej leczonych dorosłych pacjentów wieku od 18-60 lat, u których została rozpoznana ciężka postać hemofilii typu A z <1% czynnika VIII, po wstrzyknięciu dożylnym 50 j.m./kg. Parametry PK były oparte na aktywności czynnika VIII w osoczu i określono je metodą z użyciem substratu chromogennego (rozbieżność w aktywności VIII oznaczono za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia). Profil PK otrzymany od 3 do 6 miesięcy po ocenie początkowej PK był porównywalny z profilem PK uzyskanym po pierwszej dawce.

Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m./kg produktu leczniczego <i>Afstyla</i> <sup>®</sup> - metoda z użyciem substratu chromogennego	
PK parametry	rVIII-SingleChain 50 j.m./kg (N=81), średnia (CV%), mediana (Min, Max)

IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (j.m./dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (j.m. * h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
T <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

IR = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu, C<sub>max</sub> = maksymalna aktywność, AUC<sub>0-inf</sub> = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t<sub>1/2</sub> = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens dla N = 80; V<sub>ss</sub> = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. IR i C<sub>max</sub> zostały skorygowane podstawowo natomiast pozostałe parametry nie były wyjściowo poprawiane dla N = 81.

#### *Dzieci i młodzież*

Właściwości farmakokinetyczne (PK) z produktem leczniczym *Afstyla*<sup>®</sup> były mierzone u 10 wcześniej leczonych pacjentów (12 do <18 lat) i u 39 wcześniej leczonych dzieci (0 do <12 lat), u których została rozpoznana ciężka postać hemofilii typu A z <1% czynnika VIII, po wstrzyknięciu dożylnym 50 j.m. / kg. Parametry PK były oparte na aktywności czynnika VIII w osoczu i określano je metodą z użyciem substratu chromogenego (rozbieżności w aktywności czynnika VIII oznaczono za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia).

#### Porównanie parametrów farmakokinetycznych w różnych kategoriach wiekowych po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m./kg produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> - test chromogeny

PK parametry	0 do < 6 lat (N=20) średnia (CV%) mediana (min, max)	6 do < 12 lat (N=19) średnia (CV%) mediana (min, max)	12 do <18 lat (N=10) średnia (CV%) mediana (min, max)
IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44)
C <sub>max</sub> (j.m./dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3; 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4; 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5; 131)
AUC <sub>0-inf</sub> (j.m. * h/dl)	1080 (31,0) 985 (561; 2010)	1170 (26,3) 1120 (641; 1810)	1540 (36,5) 1520 (683; 2380)



T <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8)
MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

IR = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat i w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od do <12 lat, C<sub>max</sub> = maksymalna aktywność; AUC<sub>0-inf</sub> = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t<sub>1/2</sub> = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens; V<sub>ss</sub> = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. IR i C<sub>max</sub> zostały skorygowane podstawowo natomiast pozostałe parametry nie były wyjściowo poprawiane.

#### Wskazanie

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

#### *Uprzednio nieleczeni pacjenci*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.

#### *Monitorowanie leczenia*

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu czynnika VIII, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie czynnika krzepnięcia VIII, co odzwierciedlają różnice w okresie półtrwania oraz odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą także wystąpić znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami testów otrzymanymi przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia aPTT, a wynikami otrzymanymi z zastosowaniem testu chromogenego zgodnego z Ph. Eur. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonuje się test, i (lub) odczynnik stosowany w teście. W celu określenia odpowiedniej dawki i częstotliwości powtarzania podawanych wstrzyknięć należy monitorować poziom aktywności czynnika VIII w osoczu u pacjentów otrzymujących lek *Afstyla*<sup>®</sup> przy użyciu testu chromogenego lub jednostopniowego testu krzepnięcia. Wynik testu chromogenego najdokładniej odzwierciedla kliniczny potencjał hemostatyczny produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> i jest on korzystny. Wynik jednostopniowego testu krzepnięcia dla poziomu aktywności czynnika VIII jest zaniżony w porównaniu do wyniku testu chromogenego o około 45%. Jeśli stosuje się jednostopniowy test krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego

#### Dawkowanie i sposób podawania

pacjenta.

#### *Dawkowanie*

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. Przepisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogennego. Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogennego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia.

#### *Leczenie na żądanie*

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (j.m./dl lub \% normy)} \times 0,5 \text{ (j.m./kg na j.m./dl)}$$

Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszać się poniżej podanych poziomów aktywności w osocz (w %normy lub j.m./dl) w danym okresie czasu. Schemat podany w poniższej tabeli może być stosowany w doborze dawkowania w przypadkach krwawienia lub zabiegów chirurgicznych:

	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny) / okres leczenia (dni)
krwawienie	niewielkie krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin przez co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenie
	bardziej rozległy wylew do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej dopóki nie ustąpią ból i ostra dysfunkcja
	krwotoki zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	drobne – włącznie z ekstrakcją zębów	30-60	co 24 godziny, co najmniej 1 dzień do czasu wyleczenia
	duże	80-100 (przed- i pooperacyjny)	powtarzać wstrzyknięcia co 8-24 godzin do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktyw-

ność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl)

## Przeciwwskazania

### *Profilaktyka*

Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 j.m. / kg produktu *Afstyla*<sup>®</sup> podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.

### *Dzieci i młodzież*

Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 j.m. na kg produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.

### *Sposób podawania*

Podanie dożylnie. Rekonstruowany produkt leczniczy powinien być podawany powoli w tempie dogodnym dla pacjenta przy maksymalnej szybkości wstrzyknięcia 10 ml / min.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stwierdzone reakcje alergiczne na białka chomika.

### **Nadwrażliwość**

Po zastosowaniu produktu *Afstyla*<sup>®</sup> mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. U pacjentów, u których występowały reakcje nadwrażliwości należy wziąć pod uwagę odpowiednią premedykację. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

### **Inhibitory**

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 oznaczają 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. Przypadki nawracającego pojawiania się inhibitora (o niskim mianie) obserwowano u uprzednio leczonych pacjentów podanych więcej niż 100 dniom ekspozycji, po zamianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, u których stwierdzono wcześniej występowanie inhibitora. Dlatego po każdej zmianie produktu zalecane jest uważne monitorowanie wszystkich pacjentów pod względem

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

występowania inhibitora. Generalnie wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik VIII krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

#### **Monitorowanie testów laboratoryjnych**

Przy zastosowaniu jedностopniowego testu krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta.

#### **Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### **Powikłania związane z cewnikiem żylnym**

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

#### **Zawartość sodu**

Produkt leczniczy zawiera 7 mg (0,3 mmol) sodu na ml roztworu po rekonstytucji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **Zapis numeru serii**

Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a daną serią produktu.

#### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Podawanie leku musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie preparat lonoctocog alfa nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 29/06/2018).

Afstyla® (lonococog  $\alpha$ )

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

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie odnaleziono stanowisk lub rekomendacji odnoszących się do produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup>

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w leczeniu hemofilii A (ICD-10 D66) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> (lonococog alfa) odnaleziono na stronach: IQWiG i HAS. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.

Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu *Afstyla*<sup>®</sup>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	bd.	bd.	bd.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	bd.	bd.	bd.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	bd.	bd.	bd.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2017	bd.	Afstyla® - I linia leczenia i profilaktyki krwawień w hemofilii A. Brak badań RCT wykazujących wyższość lonoctocogu alfa nad aktualnie stosowanymi schematami.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	bd.	bd.	bd.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	bd.	bd.	bd.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2017	bd.	Dodatkowa korzyść ze stosowania lonoctocogu alfa nie została udowodniona na podstawie uwzględnionych badań.

Eksperti *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* w 2017 roku poddali ocenie skuteczność produktu leczniczego *Afstyla*® w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A. W analizie oceniano obecność dodatkowych korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych z hemofilią A w porównaniu z właściwym komparatorem w postaci rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII. Ze względu na brak odpowiednich badań dotyczących ocenianej interwencji nie stwierdzono dodatkowej korzyści terapeutycznej wynikającej z jej stosowania w porównaniu do standardowej terapii. Nie zidentyfikowano randomizowanych i nie randomizowanych badań bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z odpowiednią terapią zarówno w ramach profilaktyki jak i leczenia „na żądanie”. Kolejną analizę uzupełniono o dodatkowe dwa badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa u wcześniej leczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez względu na wiek. Pomimo uzupełnienia analizy nie odnotowano wystarczających dowodów, które w sposób jednoznaczny świadczyłyby o wyższości lonoctocogu alfa nad obecnie stosowanymi preparatami czynników krzepnięcia (*IQWiG 2017*).

Odnaleziono dokument opublikowany przez ekspertów *Haute Autorite de Sainte* w 2017 roku, który dotyczył oceny słuszności uwzględnienia produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w ramach listy leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A. W świetle odnalezionych, dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych Komisja uważa, że produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> jest jednym z czynników krzepnięcia I linii leczenia i profilaktyki epizodów krwawienia w hemofilii A. Jednak ze względu na brak randomizowanych badań, które porównywałyby skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu w porównaniu z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII, nie można jednoznacznie określić miejsca ocenianej interwencji w strategii terapeutycznej. Autorzy, po uwzględnieniu danych pochodzących z badań, ostatecznie wydali pozytywną opinię dotyczącą produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> odnośnie wpisania leku na listę substancji zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu: leczenie i zapobieganie chorobom w przypadku krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Jednak ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych, które przedstawiłyby porównanie lonoctocogu alfa do innych rekombinowanych czynników krzepnięcia uważa się, że nie udowodniono dodatkowych korzyści produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią (*HAS 2017*).



## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę**, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i zagranicznych, eksperci w ramach terapii I linii celem zapobiegania krwawieniom u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na zmniejszone ryzyko transmisji zakażeń i korzystny profil bezpieczeństwa (Windygga 2016).

Obecnie w Polsce leczenie hemofilii A refundowane jest w ramach dwóch programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” B.15 oraz B.94, z których B.15 dotyczy rekombinowanych czynników krzepnięcia *Recombinate*<sup>®</sup>, *Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, *NovoEight*<sup>®</sup> oraz *Nuwig*<sup>®</sup>, a B.94 odnosi się do finansowania czynnika o przedłużonym działaniu – *Elocta*<sup>®</sup>. Wśród finansowanych preparatów znajdują się również czynniki osoczopochodne, ale ze względu na refundację w innej populacji, zgodnie z zapisami programu lekowego, nie będą brane pod uwagę jako komparatory.

W ramach dostępnych programów lekowych dotyczących leczenia hemofilii A wyróżnia się trzy moduły terapeutyczne: profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej i indukcji immunotolerancji. W zakresie profilaktyki pierwotnej do programu kwalifikują się dzieci od pierwszego dnia życia z zachowaniem ciągłości do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A (aktywność czynnika VIII  $\leq 1\%$  poziomu normalnego), jednak dla tego wskazania wśród czynników rekombinowanych finansowaniem objęte są tylko preparaty I generacji (np. *Recombinate*<sup>®</sup>) oraz preparaty osoczopochodne. W zakresie profilaktyki pierwotnej znajduje miejsce także populacja nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). W powyższym wskazaniu finansowaniem objęte są rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej II generacji. W obu wyżej wymienionych grupach chorych refundacja obejmuje również zapewnienie koncentratów czynników VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego. Programy lekowe aktualnie obowiązujące w warunkach polskich zakładają również objęcie programem tera-

pii wywoływania tolerancji immunologicznej pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem.

Preparat o przedłużonym działaniu (*Elocta*<sup>®</sup>) jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w ramach programu B.94 w module profilaktyki pierwotnej u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z nowozdiagnozowaną, ciężką postacią hemofilii A, którzy nie byli leczeni czynnikami osoczopochodnymi oraz w module profilaktyki wtórnej po wystąpieniu krwawień do stawów, przy spełnieniu tych samych kryteriów jakie są określone w module profilaktyki pierwotnej (czyli *de facto* obejmuje to tą samą populację kwalifikowaną do leczenia profilaktycznego).

W tabeli poniżej zestawiono produkty lecznicze refundowane w Polsce w ramach programów lekowych B.15 i B.94 z obowiązującymi wskazaniami.

**Tabela 29. Produkty lecznicze obejmujące rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia refundowane w Polsce w ramach leczenia hemofilii A wraz ze wskazaniami (MZ 29/06/2018).**

Generacja	Produkt leczniczy	Program Lekowy	Wskazanie
I	<i>Recombinate</i> <sup>®</sup> (octocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką hemofilią A, o poziomie aktywności czynnika VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego, oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wtórna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów, oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
II	<i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> (octocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego
III	<i>Advate</i> <sup>®</sup> (octocog alfa) <i>NovoEight</i> <sup>®</sup> (turoctocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego

Generacja	Produkt leczniczy	Program Lekowy	Wskazanie
IV	<i>Nuwiq</i> <sup>®</sup> (simoctocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego
	<i>Elocta</i> <sup>®</sup> (efmorococog alfa)	B.94	pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego wtórna profilaktyka krwawień – dla grupy określonej powyżej

Produkt leczniczy *Afstyla*<sup>®</sup> stanowi koncentrat czynników krzepnięcia VIII III generacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego, jako komparatory dla ocenianej interwencji należy uznać wszystkie rekombinowane preparaty objęte finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia profilaktycznego (rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej II generacji): *Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, *Nuwiq*<sup>®</sup>, *NovoEight*<sup>®</sup>, *Elocta*<sup>®</sup>. Ponadto, obecnie w Polsce w związku z zakupem centralnym preparatów krzepnięcia najczęściej stosowanymi preparatami do leczenia hemofilii A wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia jest *Advate*<sup>®</sup> i *NovoEight*<sup>®</sup>. Analogicznie jak *Afstyla*<sup>®</sup> należą do III generacji koncentratów czynników krzepnięcia oraz są głównymi produktami rzeczywiście stosowanymi w leczeniu w Polsce, dlatego należy go traktować jako główne komparatory dla ocenianej interwencji w szczególności pod kątem porównania ekonomicznego (ZZP 2017). Podczas doboru komparatorów zdecydowano się na uwzględnienie także preparatów refundowanych innych generacji (np. *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> - II generacja), co zostało uznane za zasadne przez ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas analizy innych produktów leczniczych podobnej generacji (*ReFacto AWA 2017*). W warunkach polskiej refundacji podlega także produkt leczniczy *Recombinate*<sup>®</sup> jednak należy on do grupy leków I generacji, przez co nie spełnia kryteriów profilaktyki pierwotnej przewidzianych dla lonoctocogu alfa i nie został uznany za właściwy komparator.

Podsumowując, uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych, refundację w ramach polskich programów lekowych oraz zalecenia ekspertów AOTMiT jako komparatory dla ocenianej interwencji *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocogu alfa) uznano rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej II generacji: *Advate*<sup>®</sup>, *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, *NovoEight*<sup>®</sup>, *Nuwiq*<sup>®</sup> oraz *Elocta*<sup>®</sup>.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Głównym punktem końcowym w analizie skuteczności produktów leczniczych powinna być ocena **przeżycia całkowitego**. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że obecnie wszyscy chorzy otrzymują leczenie ciężkiej hemofilii A (preparaty osoczo pochodne lub rekombinowane), zatem porównanie z brakiem leczenia jest niemożliwe do wykonania i nieetyczne, a próba porównawczej oceny dwóch czynników krzepnięcia w odniesieniu do tego punktu końcowego może być skrajnie trudna do przeprowadzenia uwzględniając rzadkość schorzenia oraz wieloletni przebieg przy prawidłowym leczeniu (przeżycie jak w populacji ogólnej). Podobnie, ponieważ hemofilia A należy do chorób rzadkich, także ocena **jakości życia** może być utrudniona ze względu na ograniczoną dostępność oraz wielkość prób klinicznych.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*), uwzględniając fakt, że czynniki krzepnięcia są dostępne dla pacjentów, a ocena dotyczy ich innowacyjnych postaci (rekombinowane postacie) podstawowa analiza powinna objąć przede wszystkim właściwości farmakokinetyczne (odzysk przyrostowy, okres półtrwania, pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika VIII w zależności od czasu oraz klirens), a w dalszej kolejności ocenę skuteczności klinicznej (skuteczność hemostazy, ciężkie krwawienia, utrata krwi i konieczność transfuzji, zużycie czynników krzepnięcia), immunogenność (powstawanie przeciwciał neutralizujących – inhibitora czynnika krzepnięcia IX) oraz bezpieczeństwo, w tym reakcje alergiczne i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (EMA 2016).

Ze względu na charakter schorzenia wśród punktów końcowych należy uwzględnić występowanie epizodów krwawienia poprzez kalkulację rocznego wskaźnika krwawień (ABR, z ang. *Annualized Bleeding Rate*) oraz epizodów spontanicznych (AsBR, z ang. *Annualized Spontaneous Bleeding Rate*), niezależnych od przyczyny zewnętrznej, a zatem od różnej aktywności ruchowej populacji zależnej od wieku pacjentów.

W analizie należy uwzględnić także parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Afstyła®:

- Maksymalną zaobserwowaną aktywność ( $C_{max}$ )
- Odzysk przyrostowy (IR, z ang. *Incremental recovery*)
- Okres półtrwania ( $T_{1/2}$ )
- Klirens (CL, z ang. *Clearance*)

- Pole powierzchni pod krzywą na wykresie zależności aktywności od czasu (AUC, z ang. *Area Under the Curve*)
- Średni czas obecności leku (MRT, z ang. *Mean Residence Time*)
- Objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ , z ang. *Volume of distribution at steady state*)

Należy także przeprowadzić analizę bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa – ocenę częstości, typów oraz ciężkości występowania zdarzeń niepożądanych, występowania inhibitora czynnika VIII, rozwój przeciwciał przeciwko lekowi (ADA, z ang. *Anti-Drug-Antibodies*) oraz przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego. Wśród istotnych parametrów oceniających bezpieczeństwo preparatów uwzględnia się parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego, wyniki badań laboratoryjnych (hematologiczne, biochemiczne) oraz miejscową tolerancję na wstrzyknięcia leku.

## 9 Zakres analiz

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Afstyla*<sup>®</sup> (lonoctocog alfa), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii typu A, 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. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* w oparciu o wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 30. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<b>Jednostka chorobowa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi)</li> <li>• 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofilia B (HB)</li> <li>• Mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HA</li> </ul>
	<b>Ciężkość choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII <math>\leq 1\%</math> poziomu normalnego (FVIII:C <math>\leq 1\%</math>, <math>\leq 0,01</math> IU/ml, <math>\leq 1</math> IU/dl)</li> <li>• Dopuszczano badania w populacji chorych, w których ciężką postacią choroby definiowano jako poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII <math>\leq 2\%</math> poziomu normalnego (FVIII:C <math>\leq 2\%</math>, <math>\leq 0,02</math> IU/ml, <math>\leq 2</math> IU/dl), w niektórych źródłach nazywana jako postać umiarkowanie ciężka</li> <li>• Dopuszczano badania, których włączano chorych z ciężką postacią choroby, ale nie zdefiniowano tej postaci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowana (FVIII:C <math>&gt; 2\%</math>, <math>&gt; 0,02</math> IU/ml, <math>&gt; 2</math> IU/dl) lub łagodna postać HA (FVIII:C <math>&gt; 5\%</math>, <math>&gt; 0,05</math> IU/ml, <math>&gt; 5</math> IU/dl) lub brak zdefiniowanej ciężkości choroby</li> <li>• Nieciężka postać HA (<i>non-severe</i>)</li> <li>• Brak możliwości zdefiniowania nasilenia choroby</li> <li>• HA o różnym nasileniu, bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na ciężką postacią HA</li> </ul>
	<b>Wiek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia</li> <li>• Dorośli lub mieszana populacja (dzieci i dorośli) – dotyczy tylko badań dla produktu Afstyła</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli</li> <li>• Mieszana populacja (dzieci i dorośli), bez prezentowanych wyników w podgrupie dzieci (<math>&lt; 18</math> roku życia)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie trzy kryteria dotyczące populacji (choroba, nasilenie, wiek) muszą być spełnione łącznie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spełnienie tylko jednego lub dwóch kryteriów dotyczących populacji (spośród wymaganych trzech)</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyła, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Afstyła 2018</i></li> <li>• Leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne (<i>on demand</i>), leczenie okołozabiegowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania oceniające małą dawkę leku (<i>low dose</i>)</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>○ Octocog alfa, produkt Advate, produkt Kogenate Bayer, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Advate 2018</i>, <i>ChPL Kogenate Bayer 2017</i></li> <li>○ Simoctocog alfa, produkt Nuwiq, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Nuwiq 2018</i></li> <li>○ Turoctocog alfa, produkt NovoEight, dawkowanie zgodne z <i>ChPL NovoEight 2018</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFVIII nie objęte finansowaniem w ramach programu lekowego, np. ReFacto</li> <li>• rFVIII I generacji, np. Recombinate</li> <li>• Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (pdFVIII)</li> <li>• Badania oceniające rFVIII bez podanej nazwy handlowej leku, bez możliwości identyfikacji leku</li> <li>• Badania oceniające kilka rFVIII lub rFVIII i pdFVIII, bez przedstawionych wyników oddzielnie dla każdego leku</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efmoroctocog alfa, produkt Elocta, dawkowanie zgodne z <i>ChPL Elocta 2018</i></li> <li>● Leki stosowane w ramach profilaktyki; dopuszczano badania, w których oceniano leczenie profilaktyczne oraz leczenie doraźne i okołozabiegowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Badania oceniające małą dawkę leku (<i>low dose</i>)</li> <li>● Badania oceniające wyłącznie leczenie doraźne lub okołozabiegowe (bez profilaktyki) – dotyczy komparatorów</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> <li>● Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania)</li> <li>● Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – <math>C_{max}</math>, odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – <math>t_{1/2}</math>, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – <math>V_{ss}</math>, średni czas obecności leku – MRT)</li> <li>● 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Badania dla komparatorów: oceniające punkty końcowe nie prezentowane w badaniach dla produktu Afstyła</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Badania z randomizacją (RCT)</li> <li>● Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramiennymi, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, postmarketingowe, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Opisy przypadków, badania <i>iv vitro</i>, badania na zwierzętach</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła w populacji chorych na HA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające inne rFVIII lub pdFVIII</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Afstyła w populacji docelowej określonej we wniosku.



Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywoźnego należy uwzględnić stopę dyskontowania na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania lonoctocogu alfa w hemofilii A u dzieci oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu *Afstyla*<sup>®</sup> obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Afstyła powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia lonoctocogiem alfa, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Afstyła w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Afstyła. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia hemofilii A w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*, w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Opis komparatora – Advate® (oktokog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 stycznia 2018r. (*ChPL Advate 2018*).

Tabela 31. Opis komparatora - Advate® (oktokog alfa).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/03/271/001 EU/1/03/271/011
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 styczeń 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	Advate® 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Advate® 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Advate® 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

*Advate*<sup>®</sup> 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

#### Właściwości farmakodynamiczne

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. *Advate*<sup>®</sup> zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu. Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień. Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe. W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, n=23) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, n=30). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie 9 minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego ≥ 1%. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszenia częstości krwawień. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego *Advate*<sup>®</sup> we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)”.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne *Advate*<sup>®</sup> przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII ≤ 2%). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do <2 lat), młodsze dzieci (od 2 do <5 lat), starsze dzieci (od 5 do <12 lat), osoby młodociane (od 12 do <18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Zestawienie parametrów farmakokinetycznych *Advate*<sup>®</sup> w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)

parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	niemowlęta (n=5)	młodsze dzieci (n=30)	starsze dzieci (n=18)	osoby młodociane (n=33)	dorośli (n=109)
całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
skorygowany odzysk, narastająco (z ang. Adjusted Incremental Recovery) przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>#</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
objętość dystrybucji w stanie stacjonarym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>#</sup> obliczane jako (C<sub>max</sub> – poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu *Advate*<sup>®</sup> u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów. Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu *Advate*<sup>®</sup> u uprzednio nieleczonych pacjentów.

**Wskazanie**

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy *Advate*<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

#### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą przedstawioną poniżej.

#### Dawkowanie i sposób podawania

Wskazówki dawkowania w krwawienia i przy zabiegach chirurgicznych			
	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny) / okres leczenia (dni)
krwawienie	wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na która wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia
	nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3-4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji
	krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin (8-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi
zabiegi chirurgiczne	drobne – włącznie z ekstrakcją zębów	30-60	co 24 godziny (12-24 godziny w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia
	duże	80-100 (przed- i pooperacyjny)	powtarzać wstrzyknięcia co 8-24 godzin (6-24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać

aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl)

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru. Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknień, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach in vivo oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### *Profilaktyka*

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### *Dzieci i młodzież*

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### *Sposób podawania*

Lek *Advate*<sup>®</sup> należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

#### *Nadwrażliwość*

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu *Advate*<sup>®</sup>. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### *Inhibitory*

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### *Powikłania leczenia związane z cewnikiem*

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakterie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### *Uwagi dotyczące substancji pomocniczych*

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu *Advate*<sup>®</sup> odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### *Dzieci i młodzież*

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie preparat oktokog alfa jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” – B.15 (MZ 29/06/2018).



## 10.1 Opis komparatora – *Elocta*<sup>®</sup> (efmoroktokog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 marca 2018r. (*ChPL Elocta 2018*).

Tabela 32. Opis komparatora - *Elocta*<sup>®</sup> (efmoroktokog alfa).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1046/001 EU/1/15/1046/002 EU/1/15/1046/003 EU/1/15/1046/004 EU/1/15/1046/005 EU/1/15/1046/006 EU/1/15/1046/007
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 marca 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	<i>Elocta</i> <sup>®</sup> 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <i>Elocta</i> <sup>®</sup> 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <i>Elocta</i> <sup>®</sup> 750 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <i>Elocta</i> <sup>®</sup> 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

*Elocta*<sup>®</sup> 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Elocta*<sup>®</sup> 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
*Elocta*<sup>®</sup> 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

#### Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z 2 cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po aktywacji kaskady krzepnięcia czynnik VIII jest przekształcany w aktywowany czynnik VIII i uwalniany z czynnika von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w jego aktywowaną postać na powierzchniach fosfolipidów. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem funkcjonalnego czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Produkt *Elocta*<sup>®</sup> (efmoroktokog alfa) jest całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania. Produkt *Elocta*<sup>®</sup> składa się z rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z usuniętą domeną B, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu. Efmoroktokog alfa wiąże się z noworodkowym receptorem Fc, skutkiem tego wykorzystując ten sam naturalnie występujący szlak do opóźnienia degradacji lizosomalnej, umożliwia dłuższy okres półtrwania w osoczu niż w przypadku endogennego czynnika VIII.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne produktu *Elocta*<sup>®</sup> przeprowadzono u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią A. Dane przedstawione w tym punkcie uzyskano metodą chromogenną i w jedностopniowym teście krzepnięcia. Parametry farmakokinetyczne oparte na podstawie danych uzyskanych metodą chromogenną były podobne do danych pochodzących z testu jedностopniowego. Właściwości farmakokinetyczne oceniano u 28 pacjentów (≥ 15 lat) otrzymujących produkt *Elocta*<sup>®</sup> (rFVIII-Fc). Po okresie wymywania trwającym co najmniej 96 godzin (4 dni) pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 50 IU/kg produktu *Elocta*<sup>®</sup>. Próbkę do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki i następnie w 7 punktach czasowych do 120 godzin (5 dni) po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne uzyskane po dawce 50 IU/kg produktu *Elocta*<sup>®</sup> są przedstawione w tabelach poniżej.

#### Parametry farmakokinetyczne produktu *Elocta*<sup>®</sup>, oznaczone w jedностopniowym teście krzepnięcia

parametry farmakokinetyczne*	<i>Elocta</i> <sup>®</sup> (95% CI) N=28
odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	2,24 (2,11-2,38)

AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	51,2 (45,0-58,4)
$C_{max}$ (IU/dl)	108 (101-115)
CL (ml/h/kg)	1,95 (1,71-2,22)
T1/2	19,0 (17,0-21,1)
MRT (h)	25,2 (22,7-27,9)
$V_{ss}$ (ml/kg)	49,1 (46,6-51,7)

\* parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna

Parametry farmakokinetyczne produktu <i>Elocta</i> <sup>®</sup> , oznaczone metodą chromogenną	
parametry farmakokinetyczne*	<i>Elocta</i> <sup>®</sup> (95% CI) N=27
odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	2,49 (2,28-2,73)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	47,5 (41,6-54,2)
$C_{max}$ (IU/dl)	131 (104-165)
CL (ml/h/kg)	2,11 (1,85-2,41)
T1/2	20,9 (18,2-23,9)
MRT (h)	25,0 (22,4-27,8)
$V_{ss}$ (ml/kg)	52,6 (47,4-58,3)

\* parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna

Dane farmakokinetyczne wykazują, że produkt *Elocta*<sup>®</sup> ma przedłużony okres półtrwania w krążeniu.

**Dzieci i młodzież**

Parametry farmakokinetyczne produktu *Elocta*<sup>®</sup> określono dla młodzieży w badaniu I (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 120 godzin (5 dni) po podaniu dawki), a dla dzieci w badaniu II (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 72 godzin (3 dni) po podaniu dawki). W tabelach poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne obliczone na podstawie danych pediatrycznych, uzyskanych od pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Parametry farmakokinetyczne produktu <i>Elocta</i> <sup>®</sup> dla dzieci i młodzieży, oznaczone w jedностopniowym teście krzepnięcia			
parametry farmakokinetyczne*	Badanie II		Badanie I <sup>^</sup>
	<6 lat, N=23	6-12 lat, N=31	12-18 lat, N=11
odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)	1,81 (1,56-2,09)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	28,9 (25,6-32,7)	38,4 (33,2-44,4)	38,2 (34,0-42,9)
CL (ml/h/kg)	3,46 (3,06-3,91)	2,61 (2,26-3,01)	2,62 (2,33-2,95)
T <sub>1/2</sub>	12,3 (11,0-13,7)	13,5 (11,4-15,8)	16,0 (13,9-18,5)
MRT (h)	16,8 (15,1-18,6)	19,0 (16,2-22,3)	22,7 (19,7-26,1)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	57,9 (54,1-62,0)	49,5 (44,1-55,6)	59,4 (52,7-67,0)

\* parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna;

<sup>^</sup>parametry farmakokinetyczne w grupie od 12 do < 18 lat obejmowały pacjentów ze wszystkich grup w badaniu I z różnymi schematami pobierania próbek.

Parametry farmakokinetyczne produktu <i>Elocta</i> <sup>®</sup> dla dzieci i młodzieży, oznaczone metodą chromogenną			
parametry farmakokinetyczne*	Badanie II		Badanie I <sup>^</sup>
	<6 lat, N=24	6-12 lat, N=27	12-18 lat, N=11
odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	1,88 (1,73-2,05)	2,08 (1,91-2,25)	1,91 (1,61-2,27)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	25,9 (23,4-28,7)	32,8 (28,2-38,2)	40,8 (29,3-56,7)

CL (ml/h/kg)	3,86 (3,48-4,28)	3,05 (2,62-3,55)	2,45 (1,76-3,41)
T1/2	14,3 (12,6-16,2)	15,9 (13,8-18,2)	17,5 (12,7-24,0)
MRT (h)	17,2 (15,4-19,3)	20,7 (18,0-23,8)	23,5 (17,0-32,4)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	66,5 (59,8-73,9)	63,1 (56,3-70,9)	57,6 (50,2-65,9)

\* parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna;

^ parametry farmakokinetyczne w grupie od 12 do < 18 lat obejmowały pacjentów ze wszystkich grup w badaniu I z różnymi schematami pobierania próbek.

W porównaniu do młodzieży i dorosłych, dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą mieć większy klirens i krótszy okres półtrwania, co jest zgodne z obserwacjami dla innych czynników krzepnięcia. Różnice te należy uwzględnić podczas podawania dawek.

#### Wskazanie

Leczenie i profilaktyka u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt *Elocta*<sup>®</sup> można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

#### *Pacjenci wcześniej nieleczeni*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Elocta*<sup>®</sup> u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.

#### *Dawkowanie*

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika VIII Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających 4 czynniki VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności rekombinowanego czynnika VIII Fc odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

#### *Leczenie na żądanie*

Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika VIII Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

$$\text{Wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost poziomu czynnika VIII (\%)} \text{ (IU/dl)} \times 0,5 \text{ (IU/kg na IU/dl)}$$

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawie-

#### Dawkowanie i sposób podawania

nia, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w tabeli poniżej.

Wytyczne dotyczące dawkowania produktu <i>Elocta</i> ® w przypadku krwawień i zabiegów chirurgicznych			
	nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
	wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia <sup>1</sup>
krwawienia	nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji <sup>1</sup>
	krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	powtarzać wstrzyknięcie co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
	poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (IU/dl)

<sup>1</sup> u niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 36 godzin.

#### Profilaktyka

W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to 50 IU/kg mc. co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 IU/kg mc.. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściej lub w większych dawkach.

#### Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika VIII (jednoetapowym testem krzepnięcia lub metodą chromogenną) w celu określenia dawki do podania pacjentowi, oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą i nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika VIII w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonu-

	<p>je się test, i(lub) odczynnik stosowany w teście.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat są ograniczone.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagane częstsze podawanie lub większe dawki. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie dożylnie. Produkt <i>Elocta</i><sup>®</sup> należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII i(lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><b>Nadwrażliwość</b></p> <p>Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego podczas stosowania produktu <i>Elocta</i><sup>®</sup>. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.</p> <p><b>Inhibitory</b></p> <p>Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu czynnika VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko tworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą pojawiać się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji. U pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których uprzednio pojawiał się inhibitor, obserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (o niskim mianie) po zmianie leczenia jednym produktem czynnika VIII na inny. W związku z tym po każdej zmianie produktu zaleca się ścisłe monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem występowania inhibitora. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Zasadniczo, wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie zostały osiągnięte lub nie udaje się opanować krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki, należy wykonać badania na obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pa-</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	

pacjentów z hemofilią oraz inhibitorami czynnika VIII.

#### **Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### **Powikłania związane z cewnikiem żylnym**

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD, ang. *central venous access device*), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

#### **Zapis numeru serii**

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu *Elocta*® zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu. Dzieci i młodzież Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

#### **Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych**

Produkt leczniczy zawiera 0,6 mmol (lub 14 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie preparat efmoroktokog alfa jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” – B.94 (MZ 29/06/2018).



## 10.1 Opis komparatora – *NovoEight*<sup>®</sup> (turoktokog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 29 maja 2018r. (*ChPL NovoEight 2018*).

Tabela 33. Opis komparatora - *NovoEight*<sup>®</sup> (turoktokog alfa).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/888/001 EU/1/13/888/002 EU/1/13/888/003 EU/1/13/888/004 EU/1/13/888/005 EU/1/13/888/006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29 maja 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	<i>NovoEight</i> <sup>®</sup> 250 j.m.15 <i>NovoEight</i> <sup>®</sup> 500 j.m.

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

*NovoEight*<sup>®</sup> 1000 j.m.

*NovoEight*<sup>®</sup> 1500 j.m.

*NovoEight*<sup>®</sup> 2000 j.m.

*NovoEight*<sup>®</sup> 3000 j.m.

**Mechanizm działania**

*NovoEight*<sup>®</sup> zawiera turoktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rdNA), ze skróconą domeną B. Ta glikoproteina ma budowę taką samą jak ludzki czynnik VIII po aktywacji, a jej modyfikacje potranslacyjne są podobne do występujących w cząsteczce osoczopochodnej. Stwierdzono, że w cząsteczce turoktokogu alfa występuje całkowite przyłączenie grup siarczanowych do reszty tyrozynowej obecnej w Tyr1680 (naturalna pełnołańcuchowa), która ma istotne znaczenie dla wiązania czynnika von Willebranda. Po podaniu leku choremu na hemofilię, czynnik VIII wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda krążącym we krwi pacjenta. Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) pełniących różne funkcje fizjologiczne. Aktywowany czynnik VIII pełni rolę kofaktora aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą pojawiać się samoistnie lub w wyniku urazów po wypadkach lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie aktywności czynnika VIII w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Wszystkie badania dotyczące farmakokinetyki turoktokogu alfa zostały przeprowadzone z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (FVIII  $\leq 1\%$ ). Analizę próbek osocza wykonywano przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia i metodą chromogenną. W międzynarodowym badaniu obejmującym 36 laboratoriów oceniano oznaczenia aktywności czynnika VIII (FVIII:C) u pacjentów otrzymujących produkt *NovoEight*<sup>®</sup> i porównywano wyniki tych oznaczeń z uzyskiwanymi podczas stosowania dostępnego na rynku rekombinowanego produktu czynnika VIII zawierającego cząsteczkę o pełnej długości. W badaniu uzyskano porównywalne i spójne wyniki po stosowaniu obu produktów. Stwierdzono, że *NovoEight*<sup>®</sup> może być wiarygodnie oznaczany w osoczu bez konieczności wprowadzania nowego standardu tylko dla tego produktu. Parametry farmakokinetyczne produktu *NovoEight*<sup>®</sup> podanego w pojedynczej dawce wymieniono w tabelach poniżej.

**Farmakokinetyka pojedynczej dawki turoktokogu alfa u chorych z ciężką postacią hemofilii A (FVIII  $\leq 1\%$ ), jednostopniowy test krzepnięcia**

parametr	0-6 lat N=14 średnia (SD)	6-12 lat N=14 średnia (SD)	$\geq 12$ lat N=33 średnia (SD)
odzysk przyrostowy (z ang. incremental recovery) (j.m./ml)/(j.m./kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)

AUC ((j.m. x h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
T <sub>1/2</sub> (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C <sub>max</sub> (j.m./ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
średni czas obecności leku w organizmie (MRT)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Farmakokinetyka pojedynczej dawki turoktokogu alfa u chorych z ciężką postacią hemofilii A ( FVIII ≤ 1%), test chromogenny

parametr	0-6 lat N=14 średnia (SD)	6-12 lat N=14 średnia (SD)	≥ 12 lat N=33 średnia (SD)
odzysk przyrostowy (z ang. incremental recovery) (j.m./ml)/(j.m./kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((j.m. x h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
T <sub>1/2</sub> (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C <sub>max</sub> (j.m./ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
średni czas obecności leku w organizmie (MRT)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Uzyskano porównywalne parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat i u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Obserwowano pewne różnice w parametrach farmakokinetycznych produktu *NovoEight*<sup>®</sup> pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi pacjentami. Większe

## Wskazanie

wartości CL i krótszy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) obserwowane u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi chorymi na hemofilię A mogą częściowo wynikać ze znanego faktu większej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

*Pacjenci wcześniej nieleczeni*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego *NovoEight*<sup>®</sup> u nieleczonych wcześniej pacjentów. Nie ma dostępnych danych.

*Dawkowanie*

Dawkowanie produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla preparatów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

*Leczenie na żądanie*

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

*wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl)*

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosowywać indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną leczenia. W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie. Poniższa tabela zawiera informacje, które mogą być przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym.

## Dawkowanie i sposób podawania

## Wskazówki dotyczące ustalania dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym

	nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
krwawienia	wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany
	bardziej nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wlew co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i poprawy sprawności

	krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
	poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

#### *Profilaktyka*

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20–40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

#### *Monitorowanie leczenia*

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczenie aktywności czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. W szczególności w przypadku większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez oznaczenie aktywności czynnika VIII w osoczu (badania koagulologiczne). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, z różnymi poziomami odzysku in vivo i różnymi okresami półtrwania produktu leczniczego.

#### *Zabiegi chirurgiczne*

Nie ma doświadczenia w stosowaniu podczas zabiegów chirurgicznych u dzieci i młodzieży.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku poniżej 12 lat zaleca się dawki 25–50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same, jak dla dorosłych.

#### *Sposób podawania*

Podanie dożylnie. Zalecana szybkość wlewu dożylnego produktu *NovoEight*® wynosi 1–2 ml/min. Szybkość wlewu powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania.

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### *Reakcje nadwrażliwości*

## dotyczące stosowania

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt *NovoEight*<sup>®</sup>. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika, które u nielicznych pacjentów mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

*Wytworzenie inhibitora*

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitorami oznaczanymi ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda są zazwyczaj immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w trakcie pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą się pojawiać po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których inhibitor pojawiał się w przeszłości, obserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (w niskim mianie) po zmianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny. Z tego względu zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem pojawiania się inhibitora po każdej zmianie leczenia z jednego produktu na inny. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni preparatami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani z uwagi na możliwość pojawiania się inhibitorów, przeprowadzając odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne. W przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub nieuzyskania zatrzymania krwawienia po podaniu odpowiedniej dawki należy wykonać badania na obecność inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora leczenie czynnikiem VIII może nie być skuteczne i należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Takimi pacjentami powinien zajmować się lekarz z doświadczeniem w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu *NovoEight*<sup>®</sup> zapisywać nazwę i numer serii produktu, aby w razie potrzeby ustalić serię produktu leczniczego stosowanego u danego pacjenta.

*Ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi*

Po odtworzeniu produkt leczniczy zawiera 0,31 mmola sodu (7 mg) na ml roztworu, co musi być wzięte pod uwagę przez osoby stosujące dietę niskosodową.

*Powikłania związane z cewnikiem żylnym*

Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (CVAD), należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu założenia cewnika.

*Dzieci i młodzież*

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

---

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie preparat turoktokog alfa jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” – B.15 (MZ 29/06/2018).

## 10.1 Opis komparatora – Nuwiiq® (simoktokog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 kwietnia 2018r. (*ChPL Nuwiiq 2018*).

Tabela 34. Opis komparatora - Nuwiiq® (simoktokog alfa).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Octapharma AB Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/936/001 EU/1/14/936/002 EU/1/14/936/003 EU/1/14/936/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipca 2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 kwietnia 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne: czynniki krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	Nuwiiq® 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Nuwiiq® 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Nuwiiq® 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.



**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

*Nuwiq*<sup>®</sup> 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

**Właściwości farmakodynamiczne**

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda), które spełniają różne funkcje fizjologiczne. Po podaniu dożylnym u pacjentów z hemofilią, czynnik VIII łączy się z czynnikiem von Willebranda w krwioobiegu pacjenta. Aktywny czynnik VIII działa jako kofaktor aktywnego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywny czynnik X. Aktywny czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen we włóknik, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest sprzężoną z płcią, dziedziczną chorobą krwi, spowodowaną zmniejszonym poziomem czynnika VIII:C, co powoduje obfite krwawienie do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, albo samoistnie, albo jako rezultat urazu przypadkowego lub chirurgicznego. W terapii zastępczej zwiększa się poziom czynnika VIII w osoczu, w związku z czym następuje tymczasowa korekta niedoboru czynnika VIII i zmniejszenie tendencji do krwawienia. Immunogenność *Nuwiq*<sup>®</sup> badano w badaniach klinicznych z udziałem 135 leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią A (74 dorosłych i 61 dzieci). U żadnego z pacjentów nie wystąpiły inhibitory. W badaniu klinicznym z udziałem 32 dorosłych z ciężką hemofilią A mediana profilaktycznego stosowania produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> wynosiła 468,7 j.m./kg/miesiąc. Mediana dawki leczącej epizody krwawienia międzymiesiączkowego wynosiła 33,0 j.m./kg w przypadku tych pacjentów, którzy stosowali profilaktykę. W innym badaniu klinicznym 22 dorosłych pacjentów było leczonych na żądanie. Łącznie 986 epizodów krwawienia było leczonych z medianą dawki wynoszącą 30,9 j.m./kg. Ogólnie drobne krwawienia wymagały nieco niższych, a poważniejsze krwawienia wymagała nawet trzykrotnie wyższych dawek od mediany.

**Dzieci i młodzież**

Dane uzyskano od 29 leczonych wcześniej dzieci w wieku od 2 do 5 lat, 31 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i jednego nastolatka w wieku 14 lat. Mediana dawki na infuzję profilaktyczną wynosiła 37,8 j.m./kg. Dwudziestu pacjentów stosowało medianę dawki ponad 45 j.m./kg. Mediana zużycia produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> do celów profilaktycznych na miesiąc wynosiła 521,9 j.m./kg. Wyższa mediana dawki produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> była wymagana do leczenia krwawień u dzieci (43,9 j.m./kg) w porównaniu z dorosłymi (33,0 j.m./kg) i wyższa mediana dawki była wymagana do leczenia krwawień o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu z drobnymi (78,2 j.m./kg wobec 41,7 j.m./kg). Młodsze dzieci ogólnie wymagały mniejszej mediany dawek (6–12 lat: 43,9 j.m./kg; 2–5 lat: 52,6 j.m./kg). Obecnie trwa prospektywne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby obejmujące uprzednio nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią typu A (FVIII : C <1%). Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII)

**Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> (dawka: 50 j.m./kg) u wcześniej leczonych dorosłych (wiek 18-65 lat) z ciężką hemofilią A (N=20).

parametr farmakokinetyczny	metoda chromogenna	
	średnia ± SD	mediana (zakres)

AUC (h*j.m./ml)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T1/2 (h)	14,7 ± 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (% j.m./kg)	2,5 ± 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (ml/h/kg)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5-6,4)

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> (dawka: 50 j.m./kg) u wcześniej leczonych dzieci w wieku od 6 do 12 lat z ciężką hemofilią A (N=12).

parametr farmakokinetyczny	metoda chromogenna	
	średnia ± SD	mediana (zakres)
AUC (h*j.m./ml)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T1/2 (h)	10,0 ± 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (% j.m./kg)	1,9 ± 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (ml/h/kg)	4,3 ± 1,2	4,2 (2,8 - 6,9)

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> (dawka: 50 j.m./kg) u wcześniej leczonych dzieci w wie-ku od 2 do 5 lat z ciężką hemofilią A (N=13).

parametr farmakokinetyczny	metoda chromogenna	
	średnia ± SD	mediana (zakres)
AUC (h*j.m./ml)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T1/2 (h)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (% j.m./kg)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)

CL (ml/h/kg)

5,4 ± 2,4

5,1 (2,3 – 10,9)

*Dzieci i młodzież*

Jak wiadomo z piśmiennictwa, u młodszych dzieci w porównaniu z dorosłymi odzysk i okres półtrwania były niższe, a klirens wyższy, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

*Podgrupy dostosowane do masy ciała*

Parametry farmakokinetyczne dostosowane do masy ciała produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> (dawka: 50 j.m./kg) u wcześniej leczonych dorosłych (wiek 18-65 lat) z ciężką hemofilią A (n=20).

parametr farmakokinetyczny	wszyscy (n=20)	prawidłowa masa ciała (n=14)	podwyższona masa ciała (n=4)	nadwaga (n=2)
<b>metoda chromogenna średnia ± SD</b>				
AUC (h*j.m./ml)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T1/2 (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (% j.m./kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (ml/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
<b>metoda chromogenna mediana (zakres)</b>				
AUC (h*j.m./ml)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
T1/2 (h)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (% j.m./kg)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (ml/h/kg)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

**Wskazanie**

Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

*Nuwiq*<sup>®</sup> może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

## Dawkowanie i sposób podawania

**Monitorowanie leczenia**

W trakcie leczenia zalecane jest oznaczanie stężenia czynnika VIII w celu ustalenia dawki, jaka ma zostać podana i częstotliwości powtarzanych infuzji. Odpowiedź na leczenie z użyciem czynnika VIII może różnić się u poszczególnych pacjentów, co wyrażać się może różnymi okresami półtrwania i różnym poziomem odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać modyfikacji w przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych, niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii zastępczej poprzez kontrolowanie wskaźników krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu). W razie stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na oznaczeniu czasu trombotoplastyny (APTT) w celu określenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj użytego odczynnika APTT, jak i wzorzec zastosowany w danym teście może mieć znaczny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą też wystąpić znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami uzyskanymi w jednostopniowym teście krzepnięcia opartym na APTT, a testem z substratem chromogennym zgodnym z Farmakopeą Europejską. Jest to szczególnie istotne w razie zmiany laboratorium i/lub odczynników stosowanych w tym teście.

**Dawkowanie**

Dawkowanie oraz długość terapii zastępczej zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Liczba jednostek podawanego czynnika VIII jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnych z obowiązującym standardem dla produktów zawierających koncentrat czynnika VIII zatwierdzonym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona albo procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego), albo (optymalnie) w jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna ilości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego.

**Leczenie na żądanie**

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII jest oparte na badaniach empirycznych dowodzących, iż 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o około 2% normalnej aktywności lub o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana na podstawie następującego wzoru:

1). *wymagana liczba jednostek czynnika VIII = masa ciała (kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg lub j.m./dl)*

2). *oczekiwany wzrost aktywności czynnika VIII (% prawidłowego) =  $\frac{2 \times \text{liczba podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$*

Dawka oraz częstota podawania produktu leczniczego powinny być zawsze indywidualnie dostosowane do skuteczności klinicznej w danym przypadku. W następujących przypadkach krwotoków, aktywność czynnika VIII nie powinna spadać poniżej podanego poziomu aktywności osoczowej (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna w ustaleniu dawek w przypadkach krwawień i zabiegów operacyjnych.

nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
--	---	---

		wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany
	krwawienia	bardziej nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wlew co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i poprawy sprawności
		krwawienia zagrażające życiu	60-100	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
	zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
		poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)
Przeciwwskazania	<b>Profilaktyka</b>			
	W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powinno się podawać czynnik VIII w dawce 20–40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być podawanie leku w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.			
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<b>Dzieci i młodzież</b>			
	Dawkowanie jest takie samo u dorosłych i dzieci, jednak u dzieci mogą być wymagane krótsze odstępy czasu między kolejnymi dawkami lub większe dawki. Sposób podawania Podanie dożylnie. Zaleca się podawanie nie więcej niż 4 ml na minutę			
	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą			
	<b>Nadwrażliwość</b>			
	Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego drogą dożylną, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. <i>Nuwiq®</i> zawiera śladowe ilości ludzkich komórek gospodarza innych niż czynnik VIII. Jeżeli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.			
	<b>Inhibitory</b>			
	Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnik VIII jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią typu A. Inhibitory te to zwykle immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, których miano oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na ml osocza przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wystąpienia inhibitorów jest skorelowane z ciężko-			

ścią choroby oraz ekspozycją na czynnik VIII; ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitorzy mogą wystąpić po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez ponad 100 dni, u których stwierdzono uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów w kierunku obecności inhibitorów po każdej zmianie produktu. Znaczenie kliniczne powstania inhibitorów zależy od miana inhibitora, przy czym inhibitory występujące przejściowo lub stale w niskim mianie stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, niż inhibitory o wysokim mianie. Zasadniczo wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII powinni być dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia inhibitorów przez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeżeli nie zostanie osiągnięte oczekiwane stężenie czynnika VIII w osoczu lub krwawienie nie zostanie opanowane pomimo zastosowania odpowiedniej dawki, należy przeprowadzić test na obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z dużym mianem inhibitorów leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne; w takiej sytuacji należy rozważyć inne możliwości leczenia. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### **Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, leczenie zastępcze z zastosowaniem FVIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia takich zdarzeń.

#### **Powikłania związane z cewnikami**

Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (CVAD), należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z CVAD, takie jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu umieszczenia cewnika. Zdecydowanie zaleca się, aby zawsze podczas podawania pacjentowi produktu leczniczego *Nuwiq*<sup>®</sup> zapisywać imię i nazwisko pacjenta oraz numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem i serią produktu leczniczego.

#### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

#### **Uwagi dotyczące substancji pomocniczych (zawartość sodu)**

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę. Jednak z uwagi na masę ciała oraz dawkowanie, pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to uwzględnić, jeżeli pacjent stosuje dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie preparat simoktokog alfa jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” – B.15 (MZ 29/06/2018).

Afstyla<sup>®</sup> (lonococog  $\alpha$ )

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

## 10.2 Opis komparatora – *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> (oktokog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 4 maja 2018r. (*ChPL Kogenate Bayer 2018*).

Tabela 35. Opis komparatora - *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> (oktokog alfa).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/00/143/004 - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 250 j.m. EU/1/00/143/005 - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 500 j.m. EU/1/00/143/006 - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 1000 j.m. EU/1/00/143/010 - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 2000 j.m. EU/1/00/143/012 - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 3000 j.m.
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	4 maja 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII
	Kod ATC	B02BD02
	Dostępne preparaty	<i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

*Kogenate Bayer*® 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

*Kogenate Bayer*® 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

#### Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

#### Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy in vitro biologicznej aktywności czynnika VIII. aPTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji aPTT obserwowane po zastosowaniu preparatu *Kogenate Bayer*® są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

#### Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że *Kogenate Bayer*® może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

#### Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów.

#### Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt *Kogenate Bayer*® był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem *Kogenate Bayer*®, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

#### Właściwości farmakokinetyczne

##### Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku in vivo u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg



## Wskazanie

masy ciała preparatu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

*Dystrybucja i eliminacja*

Po podaniu preparatu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda. Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

*Dawkowanie*

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

*Leczenie na żądanie*

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

1. *Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) x 0,5*
2. *Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = 2x ilość podanych j.m. / masa ciała (kg)*

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII). Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

## Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku krwotoków i zabiegów chirurgicznych

nasilenie krwawienia/ rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl)	częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
--	---	---

	wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dobę do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie
krwawienia	bardziej nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wlew co 12 do 24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i poprawy sprawności
	krwotoki zagrażające życiu (krwotoki wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60-100	powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba	30-60	co 24 godziny przez co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
	włącznie		
	poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	<p>a). wstrzykiwanie jako bolus powtarzać infuzję co 8-24 h, do czasu odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60<sup>^</sup> (j.m./dl)</p> <p>b). infuzja ciągła zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.</p>

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej. W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczenie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne (osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

#### Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/h/kg), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

$\text{Szybkość infuzji (w j.m./kg/h)} = \text{klirens (w ml/h/kg)} \times \text{wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)}$

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. *Kogenate Bayer*® zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

**Profilaktyka**

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

**Specjalne grupy pacjentów***Dzieci i młodzież*

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

*Pacjenci z inhibitorami*

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągłe klinicznie efektywne leczenie preparatem *Kogenate Bayer*<sup>®</sup>. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

**Sposób podawania**

Podanie dożylnie. Produkt *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> należy podawać dożylnie przez 2 do 5 minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

*Infuzja ciągła*

Produkt *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII. Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

**Przeciwwskazania****Nadwrażliwość****Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

**dotyczące stosowania**

Po zastosowaniu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chemicznych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII.

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

**Inhibitory**

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji. Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.20 W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny. Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

**Infuzja ciągła**

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

**Zawartość sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

**Incydenty sercowo-naczyniowe**

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII. U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

**Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego**

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

**Dokumentacja**

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu *Kogenate Bayer*<sup>®</sup> pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

**Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

### 10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie oktokog alfa jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 29/06/2018).

### 10.3 Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A

Tabela 36. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A (MZ 29/06/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>W ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) B. 15</b>								
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3229,20	3390,66	2778,30	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4843,80	5085,99	4167,45	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	6458,40	6781,32	5556,60	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	807,30	847,67	694,58	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	9687,60	10171,98	8334,90	B.15.	bezpłatny	0

Afstyla® (lonococog α)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.							
<i>Octocog alfa</i>	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1614,60	1695,33	1389,15	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2894,40	3039,12	2778,30	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5788,80	6078,24	5556,60	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	734,40	771,12	694,58	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Kogenate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	8683,20	9117,36	8334,90	B.15.	bezpłatny	0
<i>Octocog alfa</i>	Kogenate Bayer, proszek i	1090.1, Factor VIII	1468,80	1542,24	1389,15	B.15.	bezpłatny	0

Afstyła® (Ionoctocog α)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	coagulationis humanus recombinante						
<i>Simoktokog alfa</i>	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2646,00	2778,30	2778,30	B.15.	bezpłatny	0
<i>Simoktokog alfa</i>	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5292,00	5556,60	5556,60	B.15.	bezpłatny	0
<i>Simoktokog alfa</i>	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	661,50	694,58	694,58	B.15.	bezpłatny	0
<i>Simoktokog alfa</i>	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1323,00	1389,15	1389,15	B.15.	bezpłatny	0
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2592,00	2721,60	2721,60	B.15.	bezpłatny	0

Afstyla® (lonoctocog α)

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



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3888,00	4082,40	4082,40	B.15.	bezpłatny	0
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5184,00	5443,20	5443,20	B.15.	bezpłatny	0
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	648,00	680,40	680,40	B.15.	bezpłatny	0
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7776,00	8164,80	8164,80	B.15.	bezpłatny	0
<i>Turoctocog alfa</i>	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1296,00	1360,80	1360,80	B.15.	bezpłatny	0
<b>W ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) B. 94</b>								
<i>Efmoroctocog</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1090.1, Factor VIII coagulationis hu-	3229,20	3390,66	2778,30	B.94.	bezpłatny	0

Afstyla® (lonoctocog α)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>alfa</i>	roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	manus recombinate						
<i>Efmoroctocog alfa</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	4843,80	5085,99	4167,45	B.94.	bezpłatny	0
<i>Efmoroctocog alfa</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	6458,40	6781,32	5556,60	B.94.	bezpłatny	0
<i>Efmoroctocog alfa</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	807,30	847,67	694,58	B.94.	bezpłatny	0
<i>Efmoroctocog alfa</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	9687,60	10171,98	8334,90	B.94.	bezpłatny	0
<i>Efmoroctocog alfa</i>	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate	1614,60	1695,33	1389,15	B.94.	bezpłatny	0

Afstyla® (lonoctocog α)

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

## 10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 37. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” B.15 (MZ 29/06/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia,</p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII: dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu, dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX osoczo pochodny: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany: 30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII: dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) czynnik IX: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p>	<p><b>1.</b> W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe: czas krwawienia (metodą Copley’a), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas protrombinowy (PT), czas trombinowy (TT); wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym; ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII; antygen czynnika von Willebranda (vWFAg); ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR); morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1.</b> Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilii A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b> Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych</p>	<p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego,</b> zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:  pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;  od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;  szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;  dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p><b>2.1.</b> Ocena skuteczności leczenia  W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:  RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;  USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;  NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p><b>2.2.</b> W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.  Badania w monitorowaniu leczenia:  aminotransferaza alaninowa (ALAT) co najmniej raz w roku;  aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;  obecność przeciwciał anty-HBs;  obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs), u dodatnich przeciwciał anty-HBc i anty HBe, DNA HBV;  przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;  przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;  USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;  badanie ogólne moczu.</p> <p><b>2.3.</b> Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:  czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);  ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia: pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b> Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p><b>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony): stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy; ukończenie 18 roku życia.</p>		<p>od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p><b>2.4. Oznaczanie inhibitora:</b> do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdych 10 przetoczeniach; powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy; w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b> Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie le-</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>6. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>czenia. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Tabela 38. Program lekowy "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" B.94 (MZ 29/06/2018).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b> <b>1.1.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich)</p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</b> 1) czynnik VIII: dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu, dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2- 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem; 2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu: wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25- 65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</b> 1) czynnik VIII:</p>	<p><b>1.</b> W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania: 1) badania przesiewowe: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas protrombinowy (PT), czas trombinowy (TT); wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym; ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII; antygen czynnika von Willebranda (vWFAg); ocena miana inhibitora czynnika VIII u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); wykonanie badań wirusologicznych: HBsAg i antyHCV, a w</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>czynników krzepnięcia czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia czynnika VIII dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1.</b> Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilie A, po wystąpieniu wylewów do stawów. dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika</p>	<p>dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu; 2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu: a) wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25- 65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego,</b> zapewnienie odpowiednio czynnika VIII lub rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu do zabiegu, według schematu: pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 12 godzin; od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 18-24 godzin; szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>przypadku dodatniego wyniku – odpowiednio HBV PCR i/lub HCV PCR; morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1.</b> Ocena skuteczności leczenia W zależności od oceny klinicznej należy wykonać: RTG stawów - nie częściej niż raz w roku; USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku; NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p><b>2.2.</b> W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta. Badania w monitorowaniu leczenia: aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku; aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; obecność przeciwciał anty-HBs; obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs), u dodatnich przeciwciał anty-HBc i anty HBe, DNA HBV; przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b> Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia: pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b> Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub rów-</p>		<p>przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV; USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; badanie ogólne moczu.</p> <p><b>2.3.</b> Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p><b>2.4.</b> Oznaczanie inhibitora: do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdych 10 przetoczeniach; powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy; w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji</p>



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p><b>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony): stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy; ukończenie 18 roku życia.</p> <p><b>6. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b> Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

## 10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 39. Wnioskowany program lekowy.

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



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

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

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A ( <i>Windyga 2016</i> ).....	15
Tabela 2. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych ( <i>Windyga 2008</i> ).....	18
Tabela 3. Badania pomocnicze w rozpoznaniu hemofilii A ( <i>Windyga 2017a</i> ).....	18
Tabela 4. Przyczyny śmiertelności pacjentów z hemofilią przy braku leczenia, 2005 rok ( <i>EAHAD 2008</i> ).....	23
Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią A na świecie, rejestr WFH.....	25
Tabela 6. Odsetek pacjentów z ciężką hemofilią A w krajach europejskich ( <i>CHESS 2017</i> ).....	26
Tabela 7. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) ( <i>MZ 2018</i> ).....	27
Tabela 8. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych ( <i>AOTMiT 117/2017</i> ).....	27
Tabela 9. Liczba chorych na hemofilią A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" ( <i>NCK 2013</i> ).....	28
Tabela 10. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" ( <i>AOTMiT 117/2017</i> ).....	28
Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce ( <i>Zdziarska 2011</i> ).....	29
Tabela 12. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w USA przypadający na jednego pacjenta ( <i>Zhou 2015</i> ).....	30
Tabela 13. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w 2011 roku przypadający na jedną osobę w USA w zależności od wieku ( <i>Zhou 2015</i> ).....	31
Tabela 14. Średni, roczny koszt bezpośredni leczenia ciężkiej hemofilii u dorosłych w krajach europejskich ( <i>CHESS 2017</i> ).....	32
Tabela 15. Średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta z rozpoznaniem hemofilii w 2012 roku w zależności od kraju ( <i>Cavazza 2016</i> ).....	32
Tabela 16. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 ( <i>ZUS 2018</i> ).....	33
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 D66 ( <i>ZUS 2018</i> ).....	34
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania [ICD-10 D66] ( <i>ZUS 2018</i> ).....	35
Tabela 19. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach jednorodnych grup pacjentów z tytułu chorób krwi u dzieci (P19) ( <i>NFZ 2017</i> ).....	35
Tabela 20. Porównanie generacji rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A ( <i>ReFacto 2017 AWA, Lieuw 2017, ChPL Elocta 2018</i> ).....	42
Tabela 21. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii ( <i>Windyga 2016</i> ).....	43
Tabela 22. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A ( <i>Windyga 2017a, Windyga 2016</i> ).....	46
Tabela 23. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR ( <i>Windyga 2017</i> ).....	49

Tabela 24. Założenia programu lekowego dotyczącego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (MZ 29/06/2018).....	52
Tabela 25. Schematy leczenia powikłania inhibitorem hemofilii A (UKHCDO 2017).....	56
Tabela 26. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii A. ....	63
Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – <i>Afstyla</i> <sup>®</sup> (Ionoctocog alfa).....	70
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu <i>Afstyla</i> <sup>®</sup> .....	78
Tabela 29. Produkty lecznicze obejmujące rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia refundowane w Polsce w ramach leczenia hemofilii A wraz ze wskazaniami (MZ 29/06/2018).....	82
Tabela 30. Schemat PICOS. ....	87
Tabela 31. Opis komparatora - <i>Advate</i> <sup>®</sup> (oktokog alfa).....	91
Tabela 32. Opis komparatora - <i>Elocta</i> <sup>®</sup> (efmoroktokog alfa).....	97
Tabela 33. Opis komparatora - <i>NovoEight</i> <sup>®</sup> (turoktokog alfa).....	105
Tabela 34. Opis komparatora - <i>Nuwiq</i> <sup>®</sup> (simoktokog alfa).....	112
Tabela 35. Opis komparatora - <i>Kogenate Bayer</i> <sup>®</sup> (oktokog alfa).....	119
Tabela 36. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A (MZ 29/06/2018).....	126
Tabela 37. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” B.15 (MZ 29/06/2018).....	131
Tabela 38. Program lekowy "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" B.94 (MZ 29/06/2018).....	134
Tabela 39. Wnioskowany program lekowy. ....	138

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram dziedziczenia hemofilii A ( <i>Windyga 2017a</i> ).....	17
---	----



## Piśmiennictwo

- AHCDO 2016** Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines of the management of Haemophilia in Australia. 2016  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Aledort 2012** Aledort L, Bullinger M, Mackensen S, et al. Why should we care about quality of life in persons with Haemophilia. Haemophilia (2012), 1-4
- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A review in Haemophilia A. Drugs (2017) 77:1677-1686
- AOTMiT 117/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67) Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017. Data ukończenia: 16.11.2017 r.
- AOTMiT 2016** Wytuczne 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/wytuczne-hta/>  
Data ostatniego dostępu: 19.04.2018r.
- Armstrong 2015** Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, et al. Nordic Hemophilia Guidelines. 23 June, 2015.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.nationalhaemophiliacouncil.ie/home/treatment-guidelines/>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Auerswald 2012** Auerswald G, Thompson AA, Recht M, et al. Experience of Advate tAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with Haemophilia A. Thromb Haemost 2012; 107: 1072-1082.
- AWA Nuwiq 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Nuwiq (Simmoktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią a do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”. Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.26.2015. Data ukończenia: 31.07.2015 r.
- BCSH 2012** Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of Haemophilia in the fetus and neonate. British Journal of Haematology, 154, 208-215.
- Blanchette 2008** Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 6: 1319-1326.
- Blanchette 2010** Blanchette VS, Manco-Johnson MJ, et al. Meeting unmet needs in inhibitio patients. Haemophilia (2010), 16 (Suppl. 3), 46-51.
- Cavazza 2016** Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with Haemophilia in Europe. Eur J Health Econ 2016 Apr 17 Suppl 1:53-65.
- CHESS 2017** O'Hara J, Hughes D, Camp C, et al. The cost of severe Haemophilia in Europe: the CHESS study. Orphanet Journal of Rare Disease (2017) 12:106.

<b>CHMP 2016</b>	European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyla (lonoctocog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.
<b>ChPL Advate 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Advate z dnia 15.01.2018r. 24/11/2017 Advate - EMEA/H/C/000520 -A31/0078. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL Afstyla 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Afstyla. 21/04/2017 Afstyla -EMEA/H/C/004075 -N/0002 z dnia 6.04.2018 Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL Elocta 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Elocta z dnia 06.03.2018r. 30/01/2018 Elocta - EMEA/H/C/003964 -N/0020. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL Kogena-te Bayer 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate Bayer 16/11/2017 Kogenate Bayer - EMEA/H/C/000275 -A31/0185 z dnia 04.05.2018 Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL NovoEight 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight 19/04/2018 NovoEight -EMEA/H/C/002719 -II/0021 z dnia 29.05.2018 Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL Nuwiq 2018</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Nuwiq z dnia 06.04.2018. 24/11/2017 Nuwiq - EMEA/H/C/002813 -A31/0015. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>ChPL Recombinate 2017</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Recombinate z listopada 2017 roku. Data ostatniego dostępu: 18.06.2018r.
<b>Duncan 2012</b>	Duncan N, Shaprio A, Ye X, et al. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among Haemophilia A patients in the United States. Haemophilia (2012), 1-6.
<b>Dunn 2011</b>	Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with Haemophilia. Haemophilia (2011), 17, 571-578.
<b>EAHAD 2008</b>	Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of Haemophilia care. Haemophilia (2008), 14, 361-374. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>Elocta 2016 AWA</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efmoroctocog 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 (efmoroctocog alfa- Elocta-rFVIII Fc)" Analiza weryfikacyjna. OT.4351.39.2016. 29 grudnia 2016.
<b>EMA 2016</b>	European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 28 January 2016. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1 Committee for medicinal products for human use (CHMP).
<b>EMA 2017</b>	European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Autologous dendritic cells incubated ex vivo with zebularine and factor VIII for the treatment of haemophilia A. 8 march 2017. EMA/5825/2017

Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.

- EMA 2017a** European Medicines Agency. Afstyla 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Giangrande 2017** Giangrande PLF, Feyvandi F, O'Mahony B, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* (2017), 1-6.
- Gilbert 2015** Gilbert L, Parskie A, Gailani D, et al. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia* (2015), 1-5
- Giordano 2014** Giordano P, Lassandro G, Valente M, et al. Current Management of the Hemophilic Child: A Demanding Interlocutor. Quality of Life and Adequate Cost-Efficacy Analysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31:687-702, 2014.
- HAS 2017** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 5 juillet 2017. Lonoctocog alfa. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- HFNZ 2012** Service Specifications for Haemophilia and Related Bleeding Disorders in New Zealand. Created: May 2012.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.haemophilia.org.nz/assets/Docs/Haemophilia-Service-Specifications-NZ-2014.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- 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.
- ICD-10** ICD-10 Międzynarodowa Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, tom I. Wydanie 2008.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistic (2018)  
Dostęp on-line pod adresem: [https://icd.who.int/ct11\\_2018/icd11\\_mms/en/release#/](https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/)  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- IQWiG 2017** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 506. Lonoctocog alfa (Hamophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Kreuz 2005** Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe Haemophilia A. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457-67
- 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.
- Łaguna 2010** Łaguna P, Trzaska M. Charakterystyka i podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A i B z uwzględnieniem nowej klasy czynnika uzyskiwanego z komórek ludzkich. *Nowa Pediatria* 4/2010, s.124-127.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.czytelniamedyczna.pl/3580,charakterystyka-i-podzial-rekombinowanych-preparatow-krzepniecia-zarejestrowanyc.html>

<b>MASAC 2018</b>	Medical and Scientific Advisory Council. National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of Hemophilia and other bleeding disorders. (revised April 2018). Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>MASAC 2018a</b>	Medical and Scientific Advisory Council. Products licensed in the US to treat Hemophilia A. 23 April 2018. Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>MZ 02/04/2012</b>	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.
<b>MZ 2018</b>	Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2018r. Aktualizacja: 16.03.2018r.
<b>MZ 29/06/2018</b>	Obwieszczenie z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.51).
<b>NCK 2013</b>	Narodowe Centrum Krwi. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.nck.gov.pl/hemofilia/">https://www.nck.gov.pl/hemofilia/</a> Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>NFZ 2017</b>	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/</a> Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>NFZ UR 2018</b>	Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017
<b>NHC 2016</b>	National Haemophilia Council. 30/01/2016. Adults with Haemophilia and Related Bleeding Disorders. Dostęp on-line pod adresem: <a href="http://www.nationalhaemophiliacouncil.ie/home/treatment-guidelines/">http://www.nationalhaemophiliacouncil.ie/home/treatment-guidelines/</a> Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
<b>Oldapo 2015</b>	Oldapo AO, Epstein JD, Williams E, et al. Health-related quality of life assessment in Haemophilia patients on prophylaxis Therapy: a Systematic review of results from prospective clinical trials. Haemophilia (2015), 21, e344-e358
<b>ORP 117/2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 117/2018 z dnia 28 maja 2018 roku o projekcie programu „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” Ministra Zdrowia.
<b>Orphanet 2009</b>	Orphanet. Hemophilia A. Dostęp on-line pod adresem: <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=13895&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilia-A&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Hemophilia-">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=13895&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilia-A&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Hemophilia-</a>

- A&title=Hemophilia-A&search=Disease\_Search\_Simple  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Orphanet 2018**  
Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. June 2018.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Orphanet 2018a**  
Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare Disease: bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases. Number 1, June 2018.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)  
data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Poon 2012**  
Poon Man-Chiu, Jackson S, Brown M. 5. Leczenie czynnikiem krzepnięcia. W: Wszystko o hemofilii. Poradnik dla rodziny. 2012.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://idn.org.pl/hemofilia/rozdzial5.pdf>
- ReFacto 2017 AWA**  
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017.
- RP 2017**  
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2017 z dnia 29 listopada 2017r.
- Santagostino 2009**  
Santagostino E, Morfini M, Auerswald GKH, et al. Paediatric Haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. *Haemophilia* (2009), 15, 983-989.
- 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.
- UKHCDO 2008**  
Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat Haemophilia and other hereditary bleeding Disorders. *Haemophilia* 2008, 14, 671-684.
- UKHCDO 2010**  
Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 2010, 149, 498-507.
- UKHCDO 2017**  
United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe Haemophilia A: A protocol from the UKHCDO Inhibitor and Paediatric Working Parties (1st February 2017).
- WFH 2012**  
World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2011. December 2012.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1488.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- WFH 2013**  
World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2012. December 2013.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>

Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.

- WFH 2014** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. October 2014. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- WFH 2015** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2014. October 2015. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- WFH 2016** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. October 2016. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1669.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- WFH 2017** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.
- Wight 2003** Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in Haemophilia A: a Systematic review. Haemophilia (2003), 9, 418-435.
- Williams 2013** Williams VK, Antoniou G, Jackson A, et al. Quality of line in paediatric Haemophilia A patients. Haemophilia (2013), 19, e296-e323.
- Windyga 2008** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Polsce zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, Nr 3, str. 537-564.
- Windyga 2008a** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, Nr 3, str. 565-579.
- 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.
- Windyga 2017** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie) Acta Haematologica Polonica 48 (2017) 137-159
- Windyga 2017a** Windyga 6.3. Skazy krwotoczne. 6.3.1. Skazy krwotoczne osoczowe wrodzone 6.3.1.1. Hemofilia A. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
- Zdziarska 2011** Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database. Haemophilia (2011), 17, e-189-e195.
- Zhou 2015** Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with Hemophilia A in the United States. Journal of Medicinal Economics 2015, 1-9.
- ZUS 2018** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .  
Data ostatniego dostępu: 18.07.2018r.

**ZZP 2017**

Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.zzpprzymz.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 10.05.2018r.