

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



OBIZUR® W LECZENIU KRWAWIEŃ W NABYTEJ HEMOFILII A



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 11.02.2020

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Shire Polska Sp. z o.o.

Plac Europejski 1
Warszawa 00-844

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja i klasyfikacja	8
2.2. Etiologia i patogenezę	8
2.3. Przebieg choroby i rokowanie	10
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	11
2.5. Metody leczenia	13
2.6. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	15
2.6.1. Dane światowe.....	15
2.6.2. Dane polskie	15
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	17
3.1. Stanowisko polskich ekspertów 2018	17
3.2. Wytyczne MASAC-NHF 2018	18
3.3. Wytyczne HTRS 2017	18
3.4. Podsumowanie wytycznych	20
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	22
4.1. Badanie ankietowe	22
4.2. Baza NCK	24
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	26
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	26
5.2. Rekomendacje agencji HTA	28
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	33
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	35
7.1. Populacja docelowa	35
7.2. Interwencja	35
7.3. Komparatory.....	35
7.4. Punkty końcowe	35

7.5. Typ badań	36
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	37
8.1. Obizur® (suscoctocog alfa).....	37
8.2. FEIBA NF (aPCC)	40
8.3. NovoSeven (rFVIIa)	45
8.4. Porównanie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA	48
9. BIBLIOGRAFIA	50
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	52

Indeks skrótów

AHA	Nabyta Hemofilia A (<i>Acquired Haemophilia A</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Aktywowane Koncentraty Czynników Zespołu Protrombiny (<i>Activated Prothrombin Complex Concentrates</i>)
APTT	Czas Częściowej Tromboplastyny Po Aktywacji (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
BHK	Komórki Nerek Noworodka Chomika (<i>Baby Hamster Kidney Cells</i>)
BU	Jednostki Bethesda (<i>Bethesda Units</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEIBA	Koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (<i>Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity</i>)
FVII	Czynnik krzepnięcia VII (<i>Factor VII</i>)
(h,p) FVIII	(ludzki, wieprzowy) Czynnik krzepnięcia VIII (<i>Factor VIII</i>)
(anty-h, anty-p)FVIII	Przeciwciała przeciwko (ludzkiemu, wieprzowemu) czynnikowi VIII
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HLA	Antygeny zgodności tkankowej (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ISTH	Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
IVR	Oznaczenie Stopnia Odzyskania <i>In Vivo</i> (<i>In Vivo Recovery</i>)
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLPH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PLT	Liczba Płytek Krwi (<i>Platelet Count</i>)
PK	Prekalikreina

POCHP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PT	Czas Protrombinowy
r-pFVIII	Rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej, Obizur® (<i>recombinant porcine factor VIII</i>)
rFVIIa	Koncentrat rekombinowanego aktywnego czynnika VII (<i>recombinant activated factor VII</i>)
RZS	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
RT	Czas Reptylazowy
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TT	Czas Trombinowy
UKHCDO	Organizacja skupiająca lekarzy zajmujących się leczeniem hemofilii w Wielkiej Brytanii (<i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization</i>)
w/w	Wyżej wymieniony
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (<i>World Federation of Hemophilia</i>)
WK	Wielkocząsteczkowy Kininogen
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
vWF	Czynnik von Willebranda

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu Obizur® (susococog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. *recombinant porcine factor VIII*; r-pFVIII) w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania terapii omijającej u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (ang. *factor VIII*; FVIII).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego produktu leczniczego Obizur® oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Obizur® oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. Określenie populacji docelowej, w której największe korzyści przyniesie zastosowanie produktu Obizur®,
7. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać produkt leczniczy Obizur® w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Nabyta hemofilia A (ang. *acquired hemophilia A*, AHA; ICD-10: D68.3 - skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów) to rzadka choroba autoimmunologiczna (ORPHA:73274), której przyczyną jest nagle pojawienie się autoprzeciwciał upośledzających funkcję czynnika krzepnięcia VIII w konsekwencji prowadzące do zmniejszenia jego aktywności w osoczu u osób niechorujących na wrodzoną hemofilię. Choroba w większości przypadków ma charakter idiopatyczny. Występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn i najczęściej pojawia się w 6-7 dekadzie życia [1].

2.2. Etiologia i patogenez

Czynnik VIII (czynnik przeciwhemofilowy A, FVIII) jest białkiem osocza syntetyzowanym głównie w hepatocytach, niezbędnym do prawidłowego krzepnięcia. W osoczu występuje w kompleksie z czynnikiem von Willebranda (vWF). Czynnik VIII jest nieenzymatycznym kofaktorem w układzie wewnątrzpochoicznym procesu krzepnięcia krwi, który w obecności fosfolipidów i jonów wapnia przyspiesza aktywację czynnika X przez czynnik IXa co prowadzi ostatecznie do przekształcenia protrombiny w trombinę, a dalej umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę i utworzenie skrzepu. Upośledzenia funkcji FVIII przez krążące przeciwciała skutkuje niedostatecznym wytwarzaniem trombiny. Prowadzi to z kolei do zaburzenia wytwarzania fibryny i uniemożliwia stabilizację czopa hemostatycznego, który w konsekwencji łatwo ulega destrukcji uniemożliwiając zatrzymanie krwawienia [1, 2].

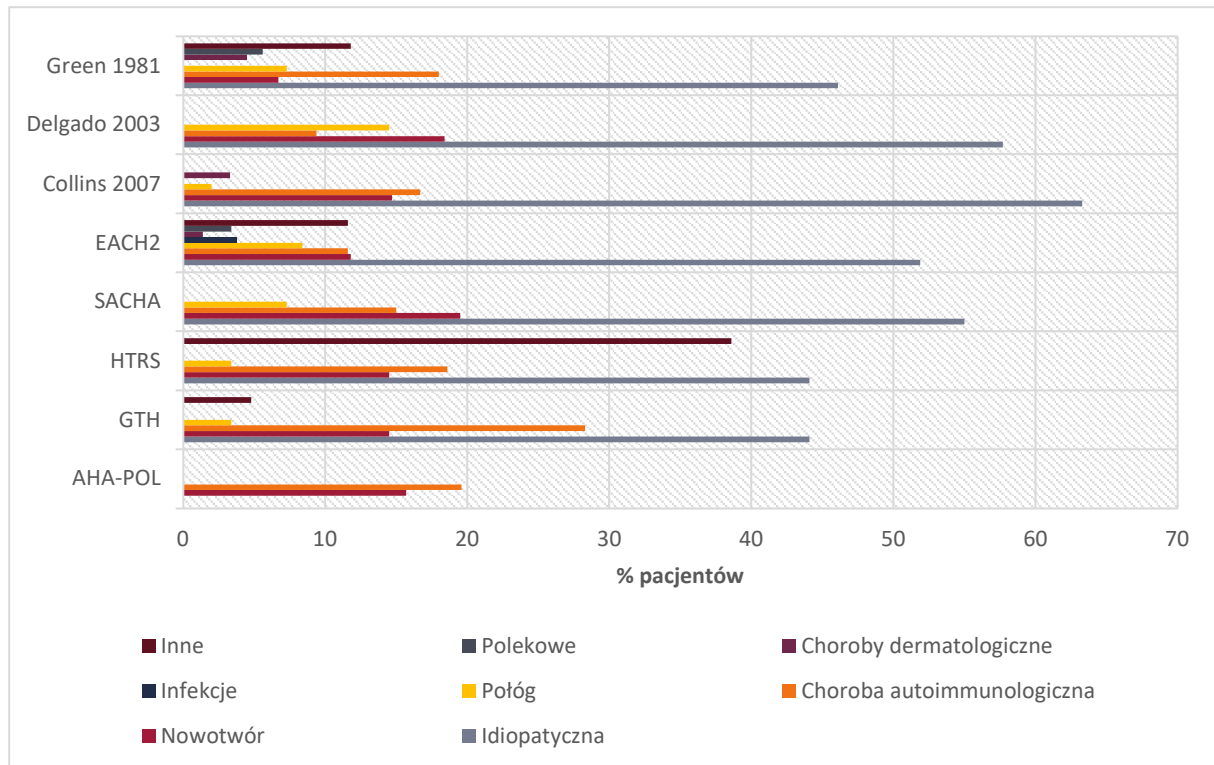
Autoprzeciwciała występujące w przebiegu AHA, to przeciwciała poliklonalne należące do klasy IgG (najczęściej IgG1 i IgG4). Wiążą się one z FVIII poprzez epitopy domen C2 i/lub A2 przez co upośledzają oddziaływanie FVIII z fosfolipidami, uniemożliwiają tworzenie kompleksu tenazy i blokują wiązanie FVIII z vWF, który chroni FVIII przed przedwczesną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyń. W odróżnieniu od hemofilii wrodzonej, w AHA nawet przy bardzo dużym stężeniu przeciwciał anty-hFVIII (przeciwciała przeciwko ludzkiemu FVIII) odnotowuje się szczątkową aktywność FVIII, która nie przeciwdziała jednak występowaniu ciężkich krwawień u chorych [1, 3].

Mechanizmy leżące u podstaw AHA nie zostały dotychczas wyjaśnione. U ok. 50% chorych nie wykrywa się żadnego czynnika przyczynowego, a choroba ma charakter idiopatyczny. Około 10–15% przypadków stanowią kobiety w 1.–6. miesiącu połogu. W pozostałych 35–40% przypadków AHA występuje z chorobami autoimmunologicznymi, z litymi złośliwymi guzami nowotworowymi, z nowotworami układu krwiotwórczego, z chorobami alergicznymi lub wiąże się ją z reakcją polekową

(Rysunek 1). W poniższej tabeli przedstawiono choroby i stany kliniczne, w przebiegu których może rozwinąć się AHA (Tabela 1).

Rysunek 1.

Choroby i stany kliniczne, w przebiegu których rozwinęła się AHA, na podstawie danych z rejestrów i badań obserwacyjnych [5–13]



U jednego pacjenta można było zdiagnozować kilka przyczyn/stanów w przebiegu których mogła rozwinąć się AHA.

Tabela 1.

Choroby i stany kliniczne, w przebiegu których może się rozwinąć AHA [1, 3]

Lp.	Choroby / stany kliniczne
1.	Połóg (do 6 miesięcy po porodzie) lub ciąża (rzadko)
2.	<u>Choroby autoimmunologiczne:</u> Toczeń rumieniowaty układowy / reumatoidalne zapalenie stawów / stwardnienie rozsiane / układowe zapalenie naczyń / zespół Sjogrena / polimialgia reumatyczna / niedokrwistości autoimmunohemolityczne / zespół Goodpasture'a / miastenia / choroba Gravesa Basedowa / autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy
3.	<u>Choroby nowotworowe:</u> Rak gruczołu krokowego / płuca / okrężnicy / trzustki / żołądka / dróg żółciowych / głowy / szyi / szyjki macicy / piersi / nerki / czerniak/
4.	<u>Nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego:</u> Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniaki nie-Hodkina / szpiczak plazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma / zespoły mielodysplastyczne / włóknienie szpiku / erytroleukemia
5.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i inne choroby zapalne jelit
6.	Łuszczyca / pęcherzyca
7.	Astma / POChP
8.	<u>Związek z lekami:</u> Penicylina i pochodne / fenytoina / metylodopa / interferon α / fludarabina / lewodopa / klopidogrel
9.	<u>Inne:</u>

Lp.

Choroby / stany kliniczne

Cukrzyca / ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B i C

Pierwszy szczyt zachorowań przypada na okres poporodowy i tym samym dotyczy młodych kobiet. Kolejny wzrost liczby przypadków obserwowany jest w populacji osób >60 r.ż., a częstość występowania choroby nie jest skorelowana z płcią [1, 3].

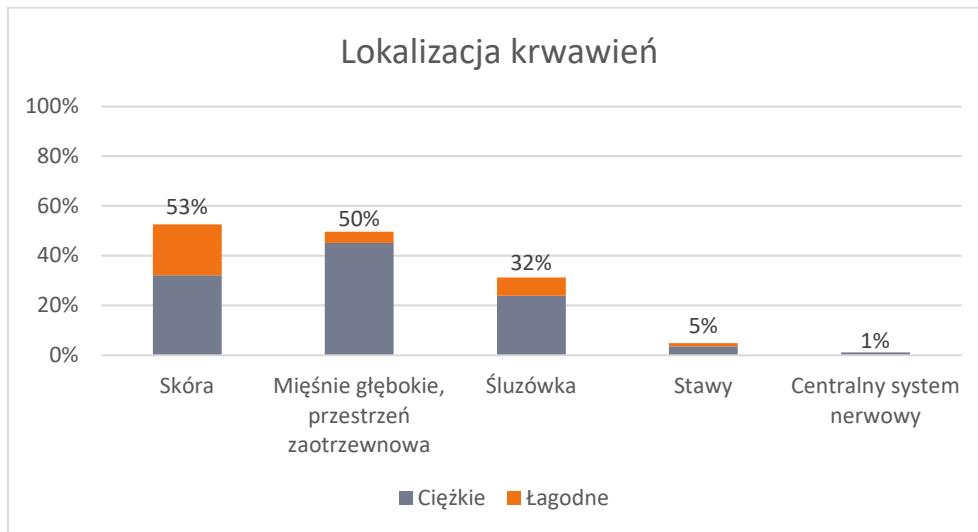
2.3. Przebieg choroby i rokowanie

Pomimo rzadkiego charakteru choroby, opublikowane zostały dane z rejestrów oraz duże serie przypadków, w których przeanalizowano dane dla setek pacjentów z całego świata. Zestawienie tych danych wskazuje na spójny profil pacjenta dotkniętego AHA (Tabela 2).

Tabela 2.
Zestawienie badań raportujących dane dotyczące pacjentów z AHA

Publikacja [ref]	Typ badania	Region	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów	% mężczyzn	Wiek (mediana [zakres])
Green 1981 [5]	Retrospektywne	Świat	<1981	215	53	57 [<10-90]
Delgado 2003 [6]	Seria przypadków (metaanaliza)	Świat	1985–2002	234	45	64 [8-93]
Collins 2007 [7]	Prospektywne	Wielka Brytania	2001–2003	172	45	78 [2-98]
Knoebel 2012 (EACH2) [8]	Rejestr	Europa	2003–2009	501	53	74 [13-102]
Borg 2013 (SACHA) [9]	Prospektywne	Francja	2001–2006	82	61	77 [25-103]
Kessler 2016 (HTRS) [10]	Retrospektywne	USA	2000–2011	166	48	70 [13-92]
Tiede 2015 (GTH) [11]	Prospektywne	Niemcy, Austria	2010–2013	124	58	74 [26-97]
AHA-POL 2015 [12]	Rejestr	Polska	2011–2013	51	61	73 [16-85]

W przebiegu AHA, w odróżnieniu od klasycznej hemofilii, bardzo rzadko obserwuje się samoistne wylewy krwi do stawów. Za typowe uznaje się natomiast rozległe wylewy krwi pod skórą oraz krwawienia śluzówkowe tj. z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i rodnych, a także bolesne krwiaki śródmięśniowe. Krwawienia występują także z ran po operacjach chirurgicznych i zabiegach ekstrakcji zębów oraz w obrębie jamy zaotrzewnowej/klatki piersiowej oraz wewnątrzczaszkowo (Rysunek 2) [1, 8, 14]. Liczba oraz nasilenie epizodów nie są skorelowane z poziomem resztkowej aktywności FVIII ani z mianem krążących przeciwciał anti-hFVIII [3].

Rysunek 2.**Lokalizacja krwawień wśród pacjentów z AHA, na podstawie danych z rejestru EACH2 (N = 501) [8]**

U jednego pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno krwawienie.

Śmiertelność wśród pacjentów z AHA wynosi $\geq 20\%$, przy czym najczęściej (46%) zgon nie jest spowodowany skazą krwotoczną, lecz chorobą podstawową [14]. Najwięcej zgonów obserwuje się w pierwszych tygodniach po wystąpieniu krwawienia. Zgony w późniejszym okresie związane są głównie z działaniami niepożądanymi jakie obserwuje się w trakcie terapii immunosupresyjnej (sepsa, zakażenia) [3]. Negatywnym czynnikiem prognostycznym jest wiek >65 r.ż., współistniejąca choroba nowotworowa, aktywności FVIII na poziomie $<1\%$, stan ogólny w skali WHO >2 oraz brak całkowitej remisji inhibitora [3].

Szacuje się, że u ok. 1/3 chorych inhibitor przeciwko czynnikowi VIII samoistnie zanika w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy od rozpoznania, a największy odsetek spontanicznej remisji obserwuje się u kobiet po porodzie [1].

U około 12–18% chorych obserwuje się nawrót AHA mimo wcześniej osiągniętej remisji. Ponowny wzrost miana inhibitora hFVIII raportowany jest najczęściej w ciągu pierwszych 2 lat [3].

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Podjęzanie hemofilii nasuwają pojawiające się nagle objawy skazy krwotocznej lub rozległe wybroczyny, zwłaszcza u osób starszych bez współistnienia urazu lub znanej skazy krwotocznej w przeszłości oraz u kobiet w okresie okołoporodowym [14].

W pierwszej kolejności należy wykonać przesiewowe testy hemostazy:

- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);
- czas protrombinowy (PT) i czas trombinowy (TT);
- liczba płytek krwi (PLT);
- czas okluzji PFA;
- stężenie fibrynogenu [1].

Na podstawie wyników powyższych badań możliwa jest diagnostyka różnicowa skaz krwotocznych (Tabela 3).

Tabela 3.
Wyniki badań przesiewowych hemostazy w diagnostyce różnicowej skaz krwotocznych

Skaza krwotoczna	PLT	Czas okluzji PFA	PT	APTT	TT
Zdrowy	N	N	N	N	N
Hemofilia A i B	N	N	N	↑ lub N ^a	N
Hemofilia nabyta	N	N	N	↑ 2-3 x	N
Choroba von Willebranda	N lub ↓	N lub ↑	N	N lub ↑	N
Trombocytopatia	N lub ↓	N lub ↑	N	N	N

N – norma;

a) wartość APTT może utrzymywać się w granicach normy u chorych z łagodną postacią hemofilii, gdy poziom czynnika VIII wynosi > 30% wartości należnej.

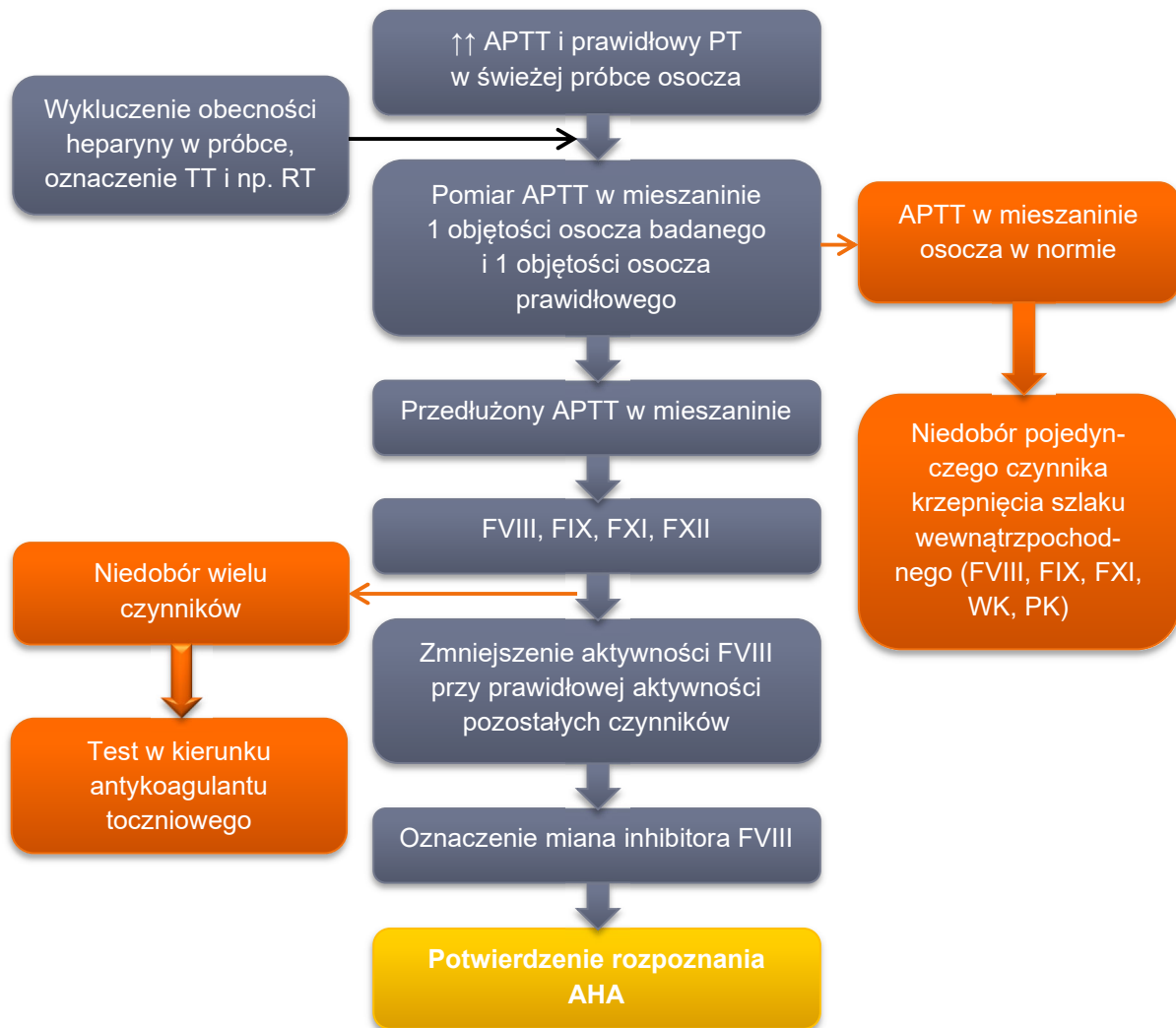
Wstępnym parametrem różnicującym AHA jest wydłużony czas APTT (dwu-, lub trzykrotnie), podczas gdy pozostałe wyniki badań pozostają w normie. Taka konstelacja wyników może jednak występować także we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia VIII, IX, XI oraz XII, a także w obecności antykoagulantu toczniowego [1].

W celu zróżnicowania pomiędzy niedoborem czynników krzepnięcia a obecnością inhibitora, czyli krążącego antykoagulantu, wykonuje się test korekcji APTT. Badanie to polega na pomiarze APTT mieszaniny osocza badanego i osocza prawidłowego po 1 h inkubacji w temperaturze 37°C. Normalizacja APTT po dodaniu osocza prawidłowego świadczy o niedoborze jednego z czynników krzepnięcia z układu wewnątrzpochodnego, natomiast brak korekcji (przedłużony czas APTT) przemawia za obecnością krążącego inhibitora [1].

W przypadku uzyskania braku korekcji APTT, wykonuje się badanie aktywności FVIII w osoczu. U pacjentów z AHA aktywność czynnika VIII wynosi 0–15% normy, podczas gdy u osób zdrowych jest to ok. 50–150% normy. W ostatnim etapie diagnostyki laboratoryjnej należy oznaczyć miano inhibitora czynnika VIII. Do oznaczania miana inhibitora czynnika VIII stosowana jest między innymi metoda Bethesda [1].

AHA stanowi jednostkę chorobową trudną do zdiagnozowania, co wynika z faktu, iż jest to choroba rzadka, pojawiająca się nagle bez wcześniejszych objawów w historii leczenia i bez obciążenia w wywiadzie rodzinnym. Ponadto chorzy, w przypadku wystąpienia objawów, najczęściej zgłaszają się do lekarzy pierwszego kontaktu, którzy nie posiadają doświadczenia w diagnozowaniu i leczeniu AHA [15].

Rysunek 3.
Algorytm rozpoznania nabytej hemofilii [1]



APTT (ang. *activated partial protrombin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; F (ang. *factor*) VIII, IX, XI, XII – czynnik VIII, IX, XI, XII; PK-prekalkreina; PT-czas protrombinowy; RT- czas reptylazowy; TT-czas trombinowy; WK- wielkocząsteczkowy kininogen.

2.5. Metody leczenia

Celem terapii pacjentów z AHA jest zahamowanie krwawień (cel doraźny) i eliminacja przeciwciał przeciwko FVIII (cel długofalowy). W nielicznych przypadkach leczenie AHA bez skazy krwotocznej ogranicza się do eliminacji inhibitora. Przy podejrzeniu AHA w przypadku krwawień o ciężkim nasileniu i/lub zagrażającym życiu leczenie rozpoczyna się niezwłocznie, bez oczekiwania na potwierdzenie diagnozy [1, 14].

Wyróżnia się dwa główne typy leczenia doraźnego krwawień:

- Leczenie omijające¹ (*by-passing therapy*) polega na próbie aktywacji krzepnięcia krwi z pominięciem etapu zależnego od FVIII. Wykorzystuje się tutaj koncentrat rekombinowanego aktywnego FVII (*recombinant activated factor VII*; rFVIIa) oraz osoczo pochodny koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concentrate*, aPCC). W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie jednym z w/w preparatów możliwe jest włączenie leczenia sekwencyjnego (naprzemiennego) [1, 14]. Wadą leczenia omijającego jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania postępów leczenia, co niesie ze sobą ryzyko niewłaściwego dawkowania, a w konsekwencji prowadzić może do zagrażającej życiu zakrzepicy żylniej lub tętniczej [14, 16]. W przypadku preparatu aPCC, który w składzie zawiera także FVIII możliwe jest też zwiększenie miana inhibitora w organizmie [17, 18].
- **Leczenie zastępcze (*replacement therapy*) polega na wprowadzeniu do organizmu zewnętrznego FVIII i tym samym przywróceniu fizjologicznej kaskady krzepnięcia. Co istotne, istnieje możliwość prostego i szybkiego monitorowania prowadzonej terapii poprzez rutynowe oznaczanie aktywności FVIII i tym samym zindywidualizowane dostosowywanie dawkowania do rzeczywistych potrzeb, co podnosi bezpieczeństwo terapii, zapobiega przedawkowaniu i optymalizuje koszty terapii [14, 19].**
 - Stosunkowo nową, ale stosowaną już na świecie, opcją terapeutyczną jest rekombinowany FVIII o sekwencji wieprzowej (r-pFVIII, Obizur)¹ [14]. Lek ten wykazuje aktywność koagulacyjną zbliżoną do ludzkiego FVIII, a równocześnie — w większości przypadków — nie jest neutralizowany przez przeciwciała przeciwko ludzkiemu FVIII w związku z czym obserwuje się szybki efekt terapeutyczny. Obecność przeciwciał krzyżowych (neutralizujących zarówno ludzki, jak i wieprzowy FVIII) nie przekreśla skuteczności preparatu, jednak konieczne może być stosowanie wyższych dawek leku, stąd zaleca się monitorowanie tego parametru (także przed rozpoczęciem leczenia) [20].
 - Ludzkie osoczo pochodne koncentraty FVIII (hFVIII) mają marginalne zastosowanie w AHA, gdyż ich aktywność neutralizowana jest przez krążące przeciwciała [1, 14].

Do innych metod wykorzystywanych w leczeniu doraźnym krwawień zaliczyć można zastosowanie desmopresyny, kwasu traneksamowego, zabiegów plazmaferezy czy zewnątrzustrojowej immunoadsorpcji – mają one jednak wyłącznie ograniczone zastosowanie, lub traktowane są jako metody wspomagające terapię podstawową [1, 14].

Leczenie immunosupresyjne (długofalowe) jest włączane niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania AHA w celu eliminacji inhibitorów FVIII. W immunoterapii stosuje się:

- a. prednizon ewentualnie z cyklofosfamidem;
- b. rytuksymab;

¹ Dostępne w Polsce preparaty wykorzystywane w terapii omijającej u pacjentów z epizodem krwawienia w przebiegu AHA oraz preparat Obizur® scharakteryzowano w kolejnych podrozdziałach z Rozdz. 8, tabelaryczne porównanie interwencji przedstawiono zaś w Rozdz. 8.4.

- c. inne leki: azatiopryna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, IVIG, kladrybina, takrolimus;
- d. wytwarzanie immunotolerancji poprzez simultaniczne podawanie FVIII i leków immunosupresyjnych (program Bukareszt) [1, 14].

2.6. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

2.6.1. Dane światowe

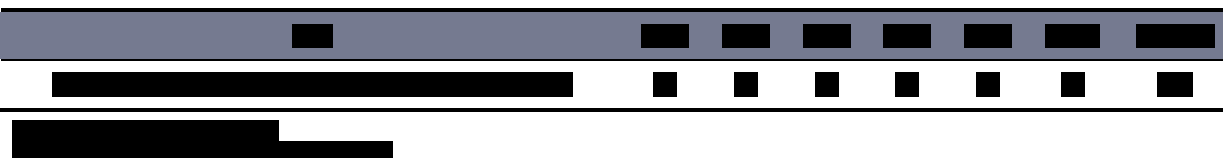
Na podstawie danych pochodzących od organizacji zajmujących się problematyką hemofilii, Światowa Federacja Hemofilii (*World Federation of Hemophilia; WFH*) opracowała raport *Hemophilia Global Survey*, obejmujący dane ze 116 krajów (91% populacji światowej), z którego wynika, że na świecie w 2017 roku hemofilią dotkniętych było 196 706 osób. Spośród nich, 158 225 osób chorowało na hemofilię A, z czego u 5 948 osób zdiagnozowano hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora. W raporcie nie podano jednak informacji odnośnie odsetka osób z AHA [21].

AHA jest schorzeniem rzadkim. Szacuje się, że występuje w populacji ogólnej z częstością około 1,5/milion/rok [7].

2.6.2. Dane polskie

Częstość występowania hemofilii w Polsce szacuje się na 1:12 300 mieszkańców. Od 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie prowadzony jest dobrowolny krajowy rejestr chorych na hemofilię oraz inne skazy krwotoczne. Według stanu z marca 2018 roku obejmował on 5708 pacjentów w tym 2652 chorych na hemofilię wrodzoną i 47 chorych ze zdiagnozowaną hemofilią nabytą, przy czym dane te mogą być niedoszacowane (przekazywanie danych z ośrodków nie jest obowiązkowe) [22].





Ponadto w Polsce od 2011 r. działa rejestr AHA-POL, w którym zbierane są dane dotyczące chorych na AHA. Informacje dostarczane są z 4 ośrodków hematologicznych (Warszawa, Kraków, Poznań i Łódź), które zapewniają opiekę pacjentom z terenu województw, o łącznej liczbie mieszkańców ok. 15 mln. Przez 3 lata (2011-2013) do rejestru zgłoszono 51 pacjentów – 31 mężczyzn i 20 kobiet w wieku 16-85 lat (mediana wieku 72,5 roku). W 45 przypadkach (88%) rozpoznanie AHA ustalono w następstwie wystąpienia powikłań krwotocznych, które oceniono jako ciężkie bądź zagrażające życiu w 35 przypadkach (69%). U 10 pacjentów AHA wystąpiła w przebiegu choroby autoimmunologicznej, a u 8 – nowotworowej. W okresie 3-letniej obserwacji zanotowano 12 zgonów (23,5%), przy czym bezpośrednio nadmierne krwawienie było przyczyną 3 zgonów. Roczna wykrywalność AHA w regionach objętych rejestrem została oszacowana na 1,2 / mln mieszkańców [12].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Preparat Obizur® zarejestrowany został w roku 2015. Z tego powodu przedstawiono wyłącznie wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po dacie rejestracji leku.

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 3 opracowania zawierające zalecenia dotyczące postępowania w AHA. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nabytej hemofilii

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<i>Stanowisko polskich ekspertów</i>	Zasady postępowania w nabytej hemofilii A	2018	[20]
<i>Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF)</i>	Leczenie nabytej hemofilii A	2018	[24]
<i>Panel ekspertów ze wsparciem Hemostasis and Thrombosis Research Society of North America (HTRS)</i>	Zasady postępowania w nabytej hemofilii A	2017	[14]

3.1. Stanowisko polskich ekspertów 2018

Polscy eksperci wskazują, iż w strategii terapeutycznej AHA dąży się do realizacji dwóch głównych celów tj. hamowania i profilaktyki krwawień oraz eliminacji inhibitora (wyleczenia).

Leczenie krwawień

Za leki hemostatyczne pierwszego wyboru uważa się czynniki omijające inhibitor, to jest rFVIIa (≥ 90 mg/kg i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h) oraz aPCC (50–100 j./kg i.v. co 8–12 h; maksymalnie 200 j./kg/dobę). Jednocześnie eksperci zaznaczają, że desmopresyna i koncentrat ludzkiego czynnika VIII są w danym wskazaniu mniej skuteczne niż leki omijające a kwas traneksamowy należy używać jako lek wspomagający. W przypadku braku skuteczności klinicznej rFVIIa i aPCC stosowanych w monoterapii można rozważyć terapię sekwencyjną, jednak ta forma leczenia powinna być prowadzona wyłącznie przez lekarza hematologa doświadczonego w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi.

Autorzy zwracają uwagę, iż największą wadą zastosowania terapii omijającej (rFVIIa lub aPCC) jest brak możliwości laboratoryjnej kontroli ich skuteczności oraz ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych, szczególnie w grupach obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Ekspertki zwracają także uwagę, iż w ostatnim czasie zarejestrowano nowy preparat r-pFVIII (Obizur®), jednak do tej pory nie został on objęty refundacją ze środków publicznych, co uniemożliwia jego wykorzystanie w warunkach polskich. Niemniej, podkreśla się, iż w przypadku zastosowania r-pFVIII, który pozwala przywrócić fizjologiczną kaskadę krzepnięcia, możliwe jest laboratoryjne monitorowanie aktywności czynnika VIII w osoczu chorego, a tym samym optymalizacja dawkowania. Autorzy wskazują przy tym na konieczność wykonania badań w celu oznaczenia występowania przeciwciał krzyżowych neutralizujących zarówno hFVIII, jak i r-pFVIII. W przypadku ich wystąpienia istnieje bowiem konieczność zastosowania wyższych dawek preparatu. Przy wysokim mianie przeciwciał przeciw wieprzowemu FVIII zastosowanie r-pFVIII może okazać się nieskuteczne.

Eliminacja inhibitora

U wszystkich pacjentów z AHA należy dążyć do eliminacji inhibitora FVIII. Leki immunosupresyjne należy włączyć jak najszybciej po wykryciu AHA. W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie kortykosteroidów, w tym najczęściej prednizolon w dawce 1 mg/kg/dobę. Jako terapię wspomagającą można zastosować cyklofosfamid, przy czym lek ten nie jest zalecany u pacjentów w wieku rozrodczym. W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie rytuksymabu.

3.2. Wytyczne MASAC-NHF 2018

Odnalezione wytyczne grupy MASAC-NHF to dokument dotyczący leczenia skaz krwotocznych, w którym autorzy skupiają się jedynie na rekomendacji konkretnych preparatów, bez omawiania algorytmów leczenia. W przypadku nabytej hemofilii typu A autorzy zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia drugiej generacji: NovoSevenRT^{®2} (rFVIIa) oraz Obizur® (r-pFVIII). Autorzy podkreślają, że wieprzowy czynnik VIII zastosowany w preparacie Obizur® najczęściej nie wchodzi w reakcję krzyżową z ludzkim inhibitorem hFVIII, umożliwiając monitorowanie odpowiedzi na leczenie poprzez pomiar poziomów aktywności czynnika VIII i skuteczne hamowanie krwawień [24].

3.3. Wytyczne HTRS 2017

Terapia pacjentów z AHA powinna przebiegać pod nadzorem doświadczonego specjalisty hematologa w ośrodku hematologicznym mającym doświadczenie w terapii chorych z inhibitorami czynników krzepnięcia, dostępem do preparatów antyhemolitycznych oraz możliwością oznaczania aktywności FVIII [14].

² Nazwa handlowa preparatu NovoSeven® stosowana w USA.

Leczenie krwawień

Ze względu na potencjalnie zagrażający życiu lub utracie kończyny charakter krwawień wytyczne wskazują na konieczność jak najszybszego przeprowadzenia diagnostyki i wprowadzenia odpowiedniej farmakoterapii. U chorych z AHA nie należy wykonywać zabiegów inwazyjnych za wyjątkiem tych ratujących życie.

Lekiem z wyboru, szczególnie w przypadku ciężkich krwawień, ze względu na udowodnioną skuteczność oraz możliwość monitorowania terapii, jest r-pFVIII (Obizur®) w dawce inicjującej 50-100 IU/kg. Zaleca się monitorowanie aktywności FVIII co 2–3 godziny i na tej podstawie dostosowywanie dawek uzupełniających. W przypadku oznaczalnego poziomu inhibitorów r-pFVIII wskazana jest modyfikacja dawki inicjującej (do 200 IU/kg m.c. przy poważnym krwawieniu) lub zastosowanie terapii omijającej. Wskazaniami do terapii omijającej: rFVIIa (70–90 µg/kg m.c. co 2–3 h do osiągnięcia hemostazy, następnie wydłużanie odstępu między dawkami) oraz aPCC (50-100 IU/kg co 8–12 h, do maksymalnej dawki dobowej 200 IU/kg m.c.), jest również brak technicznej możliwości monitorowania aktywności FVIII w ośrodku oraz stany niezagrażające życiu lub utracie kończyny. Autorzy zwracają jednak uwagę, iż zastosowanie terapii omijającej niesie ze sobą zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ze względu na brak możliwości monitorowania leczenia i możliwe przedawkowanie, na co narażeni mogą być szczególnie najstarsi pacjenci obarczeni dodatkowymi czynnikami ryzyka [14].

Do alternatywnych rozwiązań należy [14]:

- terapią desmopresyną - u pacjentów z lekkim krwawieniem oraz mianem inhibitora < 2 BU oraz aktywnością FVIII >5%;
- kwasem traneksamowym (wspomagająco do terapii aPCC lub rFVIIa);
- ludzkim czynnikiem VIII (u pacjentów z niskim mianem inhibitora <5 BU).

W opinii ekspertów decyzję o zmianie terapii można rozważać po około 12–24 godzinach leczenia w oparciu o ocenę kliniczną.

Leczenie hemostatyczne przebiega podobnie u kobiet w ciąży oraz w porożu, u których rozwinęła się AHA, przy czym autorzy zwracają uwagę, iż do tej pory nie opublikowano danych dotyczących stosowania r-pFVIII u kobiet ciężarnych [14].

Eliminacja inhibitora

U wszystkich dorosłych pacjentów z AHA zaleca się wdrożenie terapii immunosupresyjnej celem eliminacji inhibitora. Schemat pierwszego wyboru obejmuje prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./d (ew. deksametazon 40 mg/d przez 4–7 dni) sam, lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 1-2 mg/kg m.c./d. Rozwiązaniem alternatywnym, w przypadku przeciwwskazań wobec pozostałych leków immunosupresyjnych jest włączenie rytuksymabu w dawce 375 mg/m²/tydz przez kolejne 4 tygodnie. W przypadku stwierdzenia niepowodzenia terapii pierwszego wyboru po 3–5 tygodniach

zaleca się wdrożenie inhibitorów kalcyneuryny, mykofenolanu mofetylu, złożonego leczenia immunosupresyjnego lub protokołów wywołania tolerancji immunologicznej (tj. zmodyfikowany Protokół Bonn-Malmö) [14].

Podczas terapii immunosupresyjnej zaleca się monitorowanie miana inhibitora hFVIII oraz aktywności FVIII co najmniej raz w tygodniu [14].

3.4. Podsumowanie wytycznych

Odnalezione wytyczne przedstawiają spójny algorytm postępowania u pacjentów z AHA.

W leczeniu doraźnym krwawień wybór opcji terapeutycznej należy uzależnić od rodzaju i nasilenia krwawienia, a także dostępności leków i zaplecza diagnostycznego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w leczeniu pacjentów z AHA w pierwszej kolejności zaleca się terapię z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia drugiej generacji tj. preparatu Obizur® (r-pFVII) oraz NovoSeven® (rFVIIa), a także osoczo pochodnego preparatu aPCC.

Zalecenia dotyczące r-pFVIII obejmują przede wszystkim pacjentów z epizodami krwawień, które zagrażają zdrowiu lub życiu, gdyż terapia ta przywraca naturalną kaskadę krzepnięcia i umożliwia monitorowanie jej skuteczności, co z kolei pozwala na bieżące dostosowywanie dawkowania. Podkreśla się, że preparat Obizur® najczęściej nie wchodzi w reakcję krzyżową z ludzkim inhibitorem hFVIII, jednak przed rozpoczęciem terapii należy upewnić się, że w osoczu pacjenta z AHA nie występują przeciwciała, które mogłyby zneutralizować r-pFVIII. W przypadku ich wykrycia zaleca się zwiększenie dawkowania r-pFVIII do uzyskania pożądanej aktywności FVIII w osoczu.

We wszystkich opracowaniach zwraca się uwagę, iż brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności terapii omijającej (rFVIIa, aPCC) prowadzić może do zwiększonego ryzyka zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, szczególnie u pacjentów obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.

W przypadku krwawień o lżejszym nasileniu można wykorzystać terapię omijającą: rFVIIa, ewentualnie aPCC, zaś w przypadku braku odpowiedzi także terapię sekwencyjną.

Niezależnie od nasilenia krwawienia u pacjentów należy włączyć leczenie glikokortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w celu eliminacji krążącego inhibitora.

Podsumowanie odnalezionych wytycznych umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nabyta hemofilia

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane w leczeniu krwawień	Terapie zalecane w eliminacji inhibitora
Wytyczne polskie 2018	<ul style="list-style-type: none"> • r-pFVIII w dawce początkowej 50-200 j/kg dożylnie a następnie w oparciu o wyniki pomiarów aktywności czynnika VIII w osoczu • rFVIIa w dawce 90 µg/kg dożylnie co 2-3h • aPCC w dawce 50-100 j/kg dożylnie co 8-12h • kwas traneksamowy jako terapia wspomagająca w dawce 3x1,0 g doustnie lub dożylnie 	<ul style="list-style-type: none"> • perdnizolon (1 mg/kg/dobę) / cyklofosfamid • rytuksymab
MASAC-NHF 2018	<ul style="list-style-type: none"> • r-pFVIII (Obizur®) • rFVIIa (NovoSevenRT®) 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
HTRS 2017	<ul style="list-style-type: none"> • r-pFVIII^a w dawce początkowa 50–100 IU/kg m.c., następnie monitorowanie aktywności FVIII co 2–3 h i kolejne dawki zależne od wyn ku • rFVIIa^p (70–90 µg/kg m.c. co 2–3 h do osiągnięcia hemostazy, następnie wydłużanie odstępu między dawkami) • aPCC^b (50–100 IU/kg m.c. co 8–12 h, maksymalna dawka dobową 200 IU/kg m.c.) • hFVIII • Desmopresyna • Kwas traneksamowy • modyfikowany Protokół Bonn-Malmö 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon (1mg/kg m.c./d) / deksametazon (40 mg/d przez 4–7 dni) ± cyklofosfamid (1-2 mg/kg m.c./d) • Rytuksymab • Inhibitory kalcyneuryny • Mykofenolan mofetylu • Protokoły wywołania tolerancji immunologicznej (tj. Zmodyfikowany Protokół Bonn-Malmö)

Terapie zalecaną w pierwszej linii leczenia pogrubiono.

a) w pierwszej linii leczenia w przypadku dostępności leku, niewykrywalnego inhibitora r-pFVIII, możliwości monitorowania aktywności FVIII, zagrażającemu życiu lub utracie kończyny krwawienia;

b) w pierwszej linii leczenia w przypadku dostępności leku, wysokiego miana inhibitora r-pFVIII (>10 BU), braku możliwości monitorowania aktywności FVIII, niezagrażającemu życiu lub utracie kończyny krwawienia.

4. Aktualna praktyka kliniczna

4.1. Badanie ankietowe

[Redacted text block containing the main body of the survey study report, including methodology, results, and conclusions.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.2. Baza NCK

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

³ Metodyka obliczeń oraz przyjęte założenia zostały opisane w dokumencie: *Analiza wpływu na budżet - Susoctocog alfa (Obizur®) w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A*, który stanowi integralną część niniejszego raportu HTA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

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

W ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023” (NPLH) finansowaniem terapii epizodów krwawień w AHA objęto koncentraty czynników krzepnięcia, w tym: koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa), koncentrat ludzkiego czynnika VIII, desmopresynę. W treści programu przewidziano także dostęp do nowych technologii – w tym preparatu Obizur®, przy czym konieczna jest ich wcześniejsza ocena przez agencję AOTMiT. Zgodnie z zapisami programu, uznanie zasadności wprowadzenia nowej terapii następuje po otrzymaniu pozytywnej opinii Agencji. Finansowanie nowych technologii odbywać się będzie w ramach środków już przeznaczonych na Program, a wprowadzenie nowych leków będzie odbywało się poprzez zmniejszenie wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych. Rozwiązanie to, wg twórców NPLH, pozwoli na wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy produktami leczniczymi dotychczas stosowanymi, a nowymi [22].

Leczenie szpitalne

Finansowanie terapii omijającej przewiduje również Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Rozliczenie leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią możliwe jest w ramach grup z załącznika 1a (Tabela 11) [25]:

- S11 – Okołoourazowe lub okołozabiegowe leczenie skaz krwotocznych dla ośrodków o II stopniu referencyjności,
- S12 – Okołoourazowe leczenie skaz krwotocznych dla ośrodków o I i II stopniu referencyjności.

W załączniku 1c (katalog do sumowania) przewidziano także opcję opieki okołoperacyjnej nad pacjentem chorym na hemofilię, którą rozliczyć można wraz z grupami JGP zabiegowymi, po spełnieniu warunków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pierwszego i/lub drugiego poziomu referencyjności ośrodka oraz możliwość rozliczenia udokumentowanego zakupu czynnika VIIa (Tabela 12) [25].

Szczegółowa analiza danych NFZ wskazuje jednak, że w ramach grupy S11⁴ w 2018 roku w tym trybie rozliczono zaledwie 2 hospitalizacje z rozpoznaniem D68.3 - Skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów [26].

Tabela 11.

Finansowanie leczenia skaz krwotocznych określone Zarządzeniem nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. załącznik 1a [25]

Kod grupy	Kod produktu	Taryfa AOTMiT	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja	Zakres świadczeń
S11	5.51.01.0016067	307,61	17 135	15	762	Hematologia; Onkologia i hematologia dziecięca
S12	5.51.01.0016068	138,32	7 704	7	439	

Tabela 12.

Finansowanie leczenia skaz krwotocznych określone Zarządzeniem nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. załącznik 1c [25]

Kod produktu	Taryfa AOTMiT	Wartość punktowa	Uwagi
5.53.01.0000009	Opieka okołoperacyjna nad pacjentem chorym na hemofilię - I poziom	2,42	130,87
5.53.01.0000010	Opieka okołoperacyjna nad pacjentem chorym na hemofilię - II poziom	5,72	309,34
5.53.01.0001436	Produkt leczniczy niezawarty w kosztach świadczenia	-	1
			Konieczność udokumentowania zakupu fakturą/rachunkiem; produkt dotyczy: (...) b) czynn ka VIIa

Wykaz otwarty

Finansowanie kwasu traneksamowego możliwe jest natomiast w ramach wykazu otwartego, co określono w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. [27]. Zasady refundacji poszczególnych preparatów przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴ Grupa S12 wprowadzona została w 2019 r. – brak danych sprawozdawczych za ten okres

Tabela 13.

Finansowanie preparatów zawierających kwas traneksamowy określone w Obwieszczeniu Refundacyjnym (z dnia 20 grudnia 2019r.) [27]

Nazwa handlowa	Postać i dawka	Opakowanie	Grupa limitowa	Wskazania refundacyjne	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wartość dopłaty świadczeniobiorcy
Exacyl	Roztwór doustny, 1g/10ml	5 amp. a 10 ml	24.3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	14,21 ^a	50%	7,11
	Tabl. powł. 500 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	24.2		15,11 ^a		7,56
Tranexamic acid Accord	Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	5 amp. po 5 ml	24.1		10,44 ^a	5,22	

a) opakowanie wyznaczające podstawę limitu w swojej grupie.

5.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych koncentratów czynników krzepnięcia w leczeniu AHA. W tym celu przeszukano strony AOTMiT oraz wybranych zagranicznych agencji HTA działających w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH). W wyniku przeszukania zidentyfikowano 7 dokumentów.

Dnia 19 września 2011 roku Prezes AOTM (obecnie AOTMiT) wydał pozytywną opinię o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018”, wskazując iż program odpowiada najwyższym standardom międzynarodowym. Tym samym za zasadne uważa się finansowanie preparatów aPCC oraz rFVIIa w terapii AHA [28]. Dnia 6 czerwca 2018 roku po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, Prezes AOTMiT zaopiniował warunkowo pozytywnie kontynuację w/w programu na lata 2019–2023. W uzasadnieniu ww. opinii Prezes AOTMiT wskazuje, że nowo wprowadzane leki i preparaty stosowane do leczenia hemofilii i innych skaz krwotocznych (w tym Obizur®) powinny podlegać ocenie HTA, w celu oceny ich skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej. Ponadto Prezes AOTMiT zwrócił uwagę, że w budżecie opiniowanego programu nie przedstawiono informacji nt. kosztów odnoszących się do preparatów wymienionych w Module 4 NPLH w tym m.in. r-pFVIII (Obizur®), co nie pozwala na weryfikację przedstawionego kosztorysu. Dodatkowo, konieczne jest doprecyzowanie mierników efektywności programu [29]. W grudniu 2019 roku do Agencji AOTMiT wpłynęło zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczące wydania opinii na temat:

- oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia (VIII i IX osoczo pochodnych i rekombinowanych) na zabezpieczenie krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej;
- **oceny dotychczasowego modelu finansowania czynników krzepnięcia (koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa, koncentrat aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC, koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII)**

i wskazania wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych do leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna;

Wyniki pracy analityków Agencji nie są znane [30].

Na stronie francuskiej agencji HAS odnaleziono natomiast dokumenty dotyczące bezpośredniego finansowania preparatów Obizur® (r-pFVIII) oraz FEIBA® (aPCC).

Agencja **HAS rekomenduje objęcie refundacją preparatu Obizur® w pierwszej linii leczenia u pacjentów z nabytą hemofilią, w leczeniu szpitalnym**. Podkreślono, że dowody naukowe wskazują na skuteczność ocenianego preparatu. Dodatkowo autorzy zaakcentowali możliwość biologicznego monitorowania terapii z wykorzystaniem preparatu Obizur® bazując na pomiarze aktywności FVIII, co nie jest możliwe przy zastosowaniu terapii omijających. W dokumencie zwrócono jednak uwagę na niedostateczną ilość dowodów odnoszących się do bezpieczeństwa terapii z użyciem r-pFVIII. Autorzy odnoszą się również do ryzyka wytworzenia przeciwciał anti-pFVIII, szczególnie w odniesieniu do konieczności wielokrotnego podania preparatu. Analitycy agencji HAS stwierdzają, iż zastosowanie preparatu Obizur® nie przyniesie dodatkowych korzyści klinicznych w stosunku do obecnie przyjętej strategii leczenia nabytej hemofilii we Francji (ocena ASMR: V) [31].

W przypadku preparatu FEIBA® agencja HAS rekomenduje natomiast rozszerzenie finansowania na populację pacjentów z nabytą hemofilią, którzy wytworzyli autoprzeciwciała anti-hFVIII. Produkt leczniczy FEIBA® rekomenduje się tym samym do finansowania ze środków publicznych u pacjentów z AHA w leczeniu krwawień oraz prewencyjnie w okresie okołoperacyjnym, mimo iż rozszerzenie wskazania nie przyniesie dodatkowych korzyści klinicznych w stosunku do wcześniej stosowanej interwencji, tj. NovoSeven® (ocena ASMR: V) [32]. Dodatkowo, agencja HAS w lipcu 2018 r. uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych innych dawek preparatu FEIBA® tj. dawki 500U/10 ml oraz 2500U/50 ml m.in. w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią nabytą oraz prewencyjnie podczas zabiegów chirurgicznych [33].

W ramach współpracy z NHS England agencja **NICE w kwietniu 2018 r. wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu Obizur® w leczeniu epizodów krwawienia u pacjentów z AHA** (we wszystkich grupach wiekowych). Według NICE preparat ten powinien być dostępny wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych w ramach specjalnego programu refundacji (*NHS England clinical commissioning policy*). NICE szczegółowo określił kryteria włączenia do w/w programu. Obizur® należy stosować w zalecanej dawce jako alternatywny środek krzepnięcia stosowany w I-linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną AHA [34]:

- u których występuje aktywne krwawienie;
- którzy leczeni są w centrum terapeutycznym specjalizującym się w leczeniu AHA;
- dla których w opinii klinicysty, Obizur® jest uznawany za odpowiedni lek;
- dawka leku powinna opierać się na potrzebie klinicznej oraz mieścić się w zakresie 100-200 U/kg m.c.;

- wyniki leczenia należy ocenić po 24 godzinach, a następnie co 48 godzin – oceny dokonywać powonień zespół multidyscyplinarny (MDT, ang. *multidisciplinary team*);
- kolejne dawki należy ustalać na podstawie regularnych badań poziomu aktywności czynnika VIII.

NICE jednocześnie wskazuje, iż terapię preparatem Obizur® należy przerwać po 25 kolejnych dniach leczenia, z wyjątkiem rzadkich okoliczności (np. w przypadku, gdy MTD uzna, iż leczenie należy kontynuować, ponieważ pacjent nie reaguje na środki omijające lub krwawienie jest poważne). Dodatkowo, leczenie powinno być przerwane jeśli [34]:

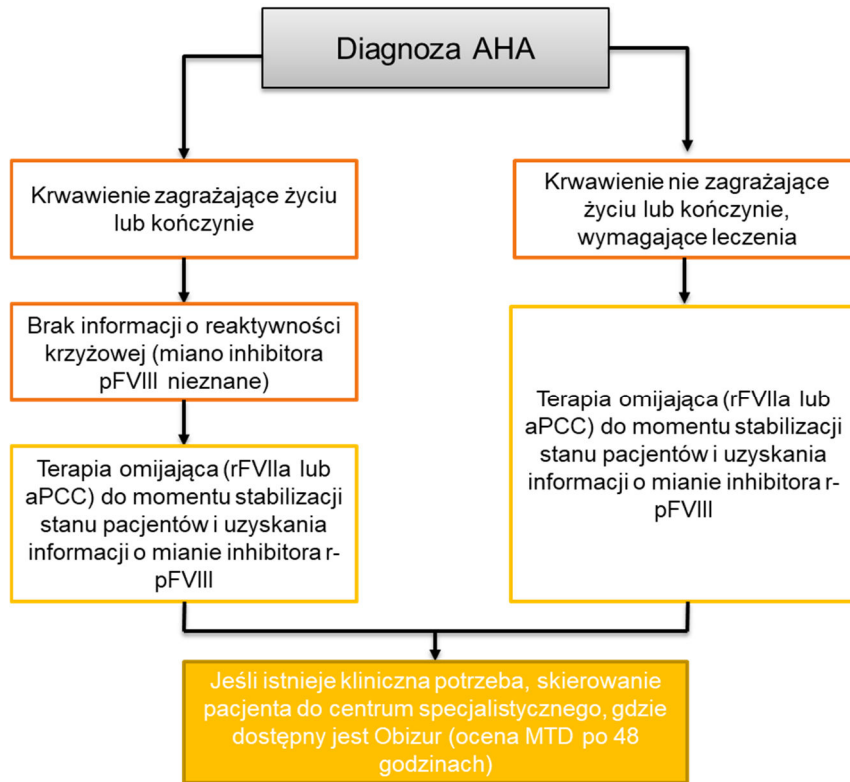
- istnieją dowody, iż terapia preparatem Obizur® jest nieskuteczna oraz nie ograniczyła krwawienia w ciągu 24-48 godzin leczenia, lub
- pacjent nie osiąga poziomu aktywności czynnika VIII co najmniej 50 U/dl:
 - po co najmniej dwóch dawkach leku, lub
 - po otrzymaniu produktu Obizur® w dawce wyższej niż 800 U/kg m.c. w ciągu 24h godzin leczenia, lub
- stwierdzono występowanie przeciwciał anty-pFVIII (>5 do 6 BU/ml).

Eksperti NICE zwrócili także uwagę, iż niektóre osoby z AHA wytwarzają przeciwciała anty-hFVIII, które reagują krzyżowo z preparatem Obizur® (przeciwciała anty-pFVIII). Może to osłabić skuteczność leku. Leczenie przedmiotową interwencją zależy od poziomu krążących przeciwciał. Jeśli dana osoba ma wysokie miano przeciwciał anty-pFVIII (więcej niż 5,0 do 6,0 BU/ml), nie należy stosować terapii z wykorzystaniem przedmiotowej technologii, z wyjątkiem pacjentów niereagujących na rFVIIa i aPCC lub z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi lub przechodzących poważną operację [34].

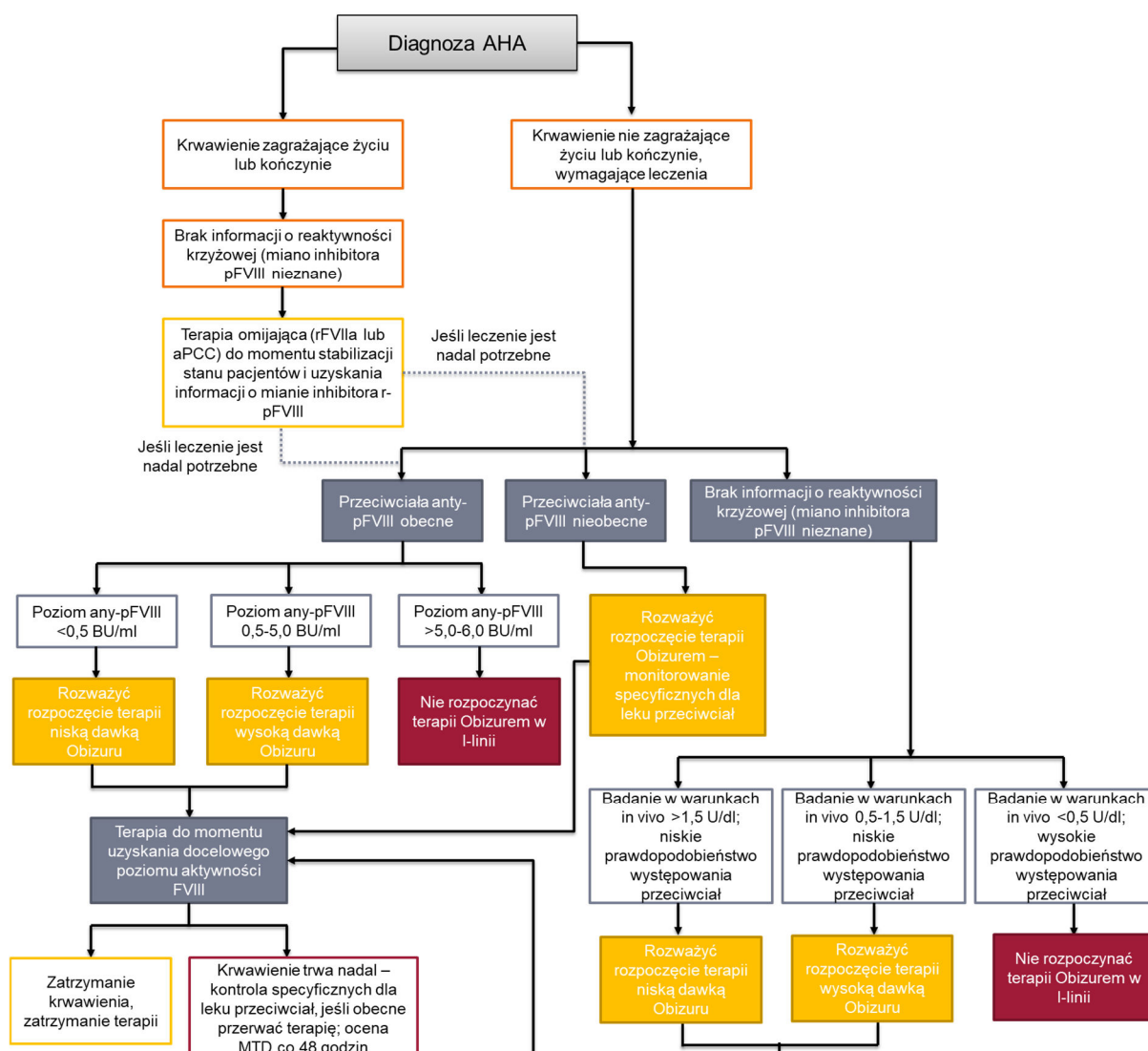
Zwraca się także uwagę, iż niektóre osoby, które były wcześniej leczone preparatem Obizur®, mogą wytworzyć przeciwciała, które są specyficzne dla leku i istotnie wpływają na jego skuteczność. W przypadku osób wcześniej poddanych przedmiotowej terapii, u których stwierdzono obecność przeciwciał, należy wykonać ponowną ocenę przed kontynuacją leczenia. Jeśli krwawienie nie reaguje na leczenie, terapię należy przerwać [34].

Szczegółowe schematy postępowania zaproponowane przez ekspertów NICE przedstawiono poniżej (Rysunek 4, Rysunek 5).

Rysunek 4.
Schemat postępowania u pacjentów z AHA w jednostkach nie specjalistycznych zaproponowany przez ekspertów NICE [34]



Rysunek 5.
Schemat postępowania w centrum terapeutycznym specjalizującym się w leczeniu AHA zaproponowany przez ekspertów NICE [34]



Pozostałe wyżej wymienione agencje HTA nie odnoszą się do zasadności finansowania ze środków publicznych ocenianych preparatów w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 14.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Suscoctocog alfa (Obizur®)	BR	R 2018 [34]	BR	R 2016 [31]	BR	BR
aPCC (FEIBA®)	BR	BR	BR	R 2005, 2018 [32, 33]	BR	BR
rVIIa (NovoSeven®)	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji.

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie przez nią zastępowana [35].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w populacji pacjentów z AHA w leczeniu doraźnym krwawień wybór opcji terapeutycznej należy uzależnić od rodzaju i nasilenia krwawienia, a także dostępności leków i zaplecza diagnostycznego. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w leczeniu AHA w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia drugiej generacji tj. r-pFVIII (Obizur®) oraz rFVIIa (NovoSeven®). [REDACTED]

W warunkach polskich leczenie pacjentów z hemofilią, w tym z hemofilią nabytą, finansowane jest głównie w ramach programu Ministra Zdrowia (aktualnie na lata 2019–2023), dzięki któremu pacjenci mają dostęp do terapii omijającej czynnik VIII, tj. rFVIIa (NovoSeven®) oraz aPCC (Feiba®). W ramach wspomnianego programu pacjenci mogą być leczeni również desmopresyną oraz hFVIII w dużych dawkach, natomiast w zakresie wykazu otwartego listy leków refundowanych – kwasem traneksamowym. Ze względu na wątpliwą skuteczność tych form leczenia są one jednak stosowane wyłącznie jako terapia wspomagająca do terapii omijającej lub w przypadku epizodów krwawienia o niewielkim nasileniu u wyselekcjonowanej grupy pacjentów (niskie miano inhibitora, stosunkowo wysoka aktywność FVIII) [1].

Należy przy tym pamiętać, iż w w/w programie ministerialnym uwzględniono wprowadzenie nowych leków i preparatów stosowanych w hemofilii (m.in. rekombinowany wieprzowy czynnik VIII - Obizur®), których finansowanie zapewnione będzie w ramach zaakceptowanego budżetu, kosztem zmniejszonego wolumenu produktów leczniczych dotychczas stosowanych.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się być porównanie produktu leczniczego Obizur® z terapią omijającą z wykorzystaniem rFVIIa i/lub aPCC, gdyż są to skuteczne schematy zalecane oraz stosowane w codziennej praktyce klinicznej, finansowane w Polsce przez płatnika publicznego w ramach NPLH. Ich zastosowanie w populacji ludzi >60 r.ż. w sytuacji, gdy monitorowanie postępów leczenia opiera się wyłącznie na obserwacji stanu klinicznego, może wiązać się jednak z przedawkowaniem, a w konsekwencji z wystąpieniem powikłań zakrzepowych o ciężkim przebiegu. Odmienne mechanizmy działania preparatu Obizur® (przywrócenie fizjologicznej kaskady krzepnięcia) oraz możliwość dostosowywania kolejnych dawek w zależności od poziomu aktywności FVIII, który oznacza się za pomocą prostego i szybkiego testu, zdaje się minimalizować to ryzyko. Tym samym preparat Obizur® stanowi alternatywę dla terapii omijającej w przedmiotowej populacji.

Podsumowanie procesu wyboru komparatorów przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.
Obizur® - wybór komparatora wraz z uzasadnieniem

Lp.	Potencjalne komparatory	Wytyczne	Dostępne w Polsce	Komparator
1.	Rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa, NovoSeven®)	Zalecany w I linii	✓ W ramach programu leczenia hemofilii; w leczeniu szpitalnym	TAK
2.	aPCC (Feiba®)	Zalecany w I linii	✓ W ramach programu leczenia hemofilii; w leczeniu szpitalnym	TAK
3.	Desmopresyna	Dopuszcza się stosowanie jako terapii wspomagającej lub przy braku dostępności czynników omijających (aPCC / rVIIa)	✓ W ramach programu leczenia hemofilii; w leczeniu szpitalnym	NIE
4.	Ludzki czynnik VIII (koncentrat)		✓ W ramach programu leczenia hemofilii; w leczeniu szpitalnym	NIE
5.	Kwas traneksamowy		✓ W ramach WLR A	NIE
6.	Dożylny wlew immunoglobulin		✗	NIE

WLR A – wykaz leków refundowanych katalog A

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi produkt leczniczy Obizur® wskazany jest do leczenia epizodów krwawień w przebiegu nabytej hemofilii A, spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII. Mając na uwadze aktualny status rejestracyjny preparatu Obizur® oraz uwarunkowania refundacyjne w Polsce, populację w analizach HTA stanowić będą **dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A oraz epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej.**

7.2. Interwencja

Obizur® podawany dożylnie w dawce początkowej zgodnej z ChPL (200 IU/kg m.c.) lub zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTRS 2017 (50-100 IU/kg m.c.) [14] w dowolnym rzucie leczenia epizodu krwawienia (tj. niezależnie od linii leczenia). Dawka podtrzymująca oraz częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej [36].

7.3. Komparatory

Komparatorami dla preparatu Obizur® w ramach analiz HTA będą czynniki omijające inhibitor:

- rFVIIa (NovoSeven®) – niezależnie od linii leczenia,
- aPCC (FEIBA®) – niezależnie od linii leczenia;

stosowane w monoterapii lub terapii sekwencyjnej.

7.4. Punkty końcowe

- Kontrola krwawienia
 - ocena skuteczności hemostatycznej (wczesna, późna)
 - sukces terapeutyczny
 - kontrola krwawień współistniejących i/lub wtórnych
- Dawkowanie
 - liczba infuzji do zatrzymania krwawienia
 - dawka całkowita do zatrzymania krwawienia
 - dawka pojedyncza
 - częstotliwość dawkowania

- czas ekspozycji na lek
- Poziom aktywności FVIII (dot. wyłącznie preparatu Obizur)
- Nawrót krwawienia
- Bezpieczeństwo
 - AE ogółem
 - zgony
 - AE o szczególnej istotności klinicznej
 - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
 - małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości
 - immunogenność

7.5. Typ badań

- eksperymentalne badania kliniczne, w tym próby z randomizacją,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej); w tym opisy przypadków,
- przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Obizur® (suscoctocog alfa)

Obizur® to rekombinowany (pozbawionym domeny B) antyhemolityczny czynnik VIII, o sekwencji wieprzowej, suscoctocog alfa [36].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, sekwencja wieprzowa. Kod ATC: B02BD14 [36].

Mechanizm działania

Rekombinowany FVIII o sekwencji wieprzowej zastępuje endogeny czynnik VIII, którego niedobór spowodowany jest neutralizującym działaniem auto przeciwciał. Po uwolnieniu do krwioobiegu wiąże się z vWF. Aktywowany działa jako kofaktor dla aktywowanego FIX, przyspieszając aktywację FX, co prowadzi ostatecznie do przekształcenia protrombiny w trombinę a dalej umożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę i utworzenie skrzepu [36].

Wskazania do stosowania

Obizur® jest lekiem stosowanym w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała anti-hFVIII. Produkt leczniczy wskazany jest do stosowaniu u dorosłych [36].

Dawkowanie i sposób podania

Dawka, częstotliwość i czas trwania terapii produktem leczniczym Obizur® zależy od umiejscowienia, rozległości i nasilenia epizodów krwawienia, docelowej aktywności czynnika VIII, a także od stanu klinicznego pacjenta. Jedna jednostka aktywności czynnika VIII wg. WHO odpowiada zawartości czynnika VIII w 1 ml prawidłowego ludzkiego osocza.

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 IU/kg m.c. we wstrzyknięciu dożylnym. Wymagana dawka początkowa obliczana jest przy użyciu następującego wzoru:

$$\frac{\text{Dawka początkowa} \left[\frac{\text{IU}}{\text{kg}} \right]}{\text{Moc produktu} \left[\frac{\text{IU}}{\text{fiolkę}} \right]} \times \text{masa ciała [kg]} = \text{liczba fiolek}$$

Należy monitorować aktywność czynnika VIII oraz stan kliniczny pacjenta 30 min. oraz 3h po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Obizur®. Aktywność FVIII należy monitorować również bezpośrednio przed oraz 30 minut po podaniu kolejnych dawek. Dawka i częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności FVIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach, Tabela 16) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej [36].

Tabela 16.
Dawkowanie preparatu Obizur® [36]

Rodzaj krwawienia	Docelowa minimalna aktywność FVIII (IU/dl lub % normy)	Dawka początkowa (IU/kg m.c.)	Dawka kolejna	Częstość i czas trwania kolejnej dawki
Łagodne do umiarkowanego krwawienie mięśnia powierzchownego lub brak pogorszenia neuronaczyniowego oraz krwawienia stawu	>50%	200	Dostosowywanie kolejnych dawek na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz w celu utrzymania docelowej minimalnej aktywności FVIII	Dawki co 4–12 h, częstość można dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz zmierzonej aktywności FVIII
Umiarkowane do ciężkiego krwawienie śródmięśniowe, pozaostrzewnowe, żołądkowo-jelitowe, śródczaszkowe	>80%			

Po zmniejszeniu krwawienia (faza gojenia) zaleca się kontynuowanie podawania leku Obizur® w dawce, która utrzymuje minimalną aktywność na poziomie 30–40%, do momentu kontrolowania krwawienia. Czas trwania terapii zależy od osądu klinicznego. Maksymalna aktywność FVIII we krwi nie może przekraczać 200% [36].

Całkowita objętość rekonstruowanego produktu leczniczego Obizur® powinna być podawana z prędkością 1–2 ml/min [36].

Przeciwwskazania

Znane reakcje anafilaktyczne na substancję czynną, białka chomika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [36].

Działania niepożądane

W trakcie terapii preparatem Obizur® mogą występować reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywka uogólniona, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Zdarzenia te mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji [36].

U pacjentów z nabytą hemofilią mogą pojawiać się przeciwciała anti-pFVIII. Zjawisko to obserwuje się często, tj u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ leczonych [36].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Istnieje możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, ze względu na śladowe ilości białek chomika. W przypadku objawów nadwrażliwości (wysypka, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja), należy przerwać leczenie oraz skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.
- Przeciwciała anti-pFVIII wykrywano za pomocą testu Bethesda przed i po narażeniu na produkt leczniczy Obizur®. Dlatego zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał.
- Ze względu na brak informacji na temat rozwoju przeciwciał hamujących przeciwko produktowi Obizur® po podawaniu powtarzalnym, należy produkt podawać jedynie, gdy jest to klinicznie niezbędne. Rozległa plamica skórna nie musi wymagać leczenia.
- Produkt leczniczy Obizur® jest wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. Po narażeniu na produkt leczniczy Obizur® nie wykrywano przeciwciał przeciwko białkom komórki nerki młodego chomika.
- Wysoka aktywność FVIII we krwi może predysponować do epizodów zakrzepowo-zatorowych. Do grupy narażonych należą pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową oraz osoby w podeszłym wieku.
- Pomiar aktywności FVIII u każdego pacjenta powinien być przeprowadzany za pomocą tej samej metodologii testu. Zaleca się test jednostopniowy, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu Obizur® oraz średniego współczynnika odzysku.
- Gdy wymagane jest cewnikowanie żyłne, należy uwzględnić ryzyko powikłań związanych z zakrzepicą w miejscu wprowadzenia cewnika.
- Zaleca się by przy podawaniu preparatu zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu leczniczego.
- W przypadku osób na diecie o kontrolowanej zawartości sodu, należy uwzględnić zawartość sodu w produkcie. Każda fiolka zawiera 4,4 mg (198 mM) sodu na ml rekonstruowanego roztworu.
- Rekonstruowany roztwór powinien zostać użyty natychmiast, nie później niż 3 godziny po rekonstrukcji [36].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Obizur® u kobiet w ciąży i w okresie laktacji, należy go podawać tym pacjentkom wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań [36].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu leczniczego Obizur® z innymi produktami leczniczymi [36].

Status rejestracyjny

Obizur® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxalta Innovations GmbH przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2015 r. Pozwolenie na wprowadzenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach [36]. Lek wydawany jest z przypisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [37].

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Obizur® nie jest refundowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Preparaty dostępne w Polsce

Preparat Obizur® występuje w postaci proszku do rekonstrukcji o nominalnej zawartości 500 IU susoctocog alfa w fiolce.

8.2. FEIBA NF® (aPCC)

FEIBA NF® jest otrzymywanym z osocza ludzkiego koncentratem zespołu czynników krzepnięcia z aktywnością omijającą inhibitor FVIII. Zawiera czynniki krzepnięcia z grupy protrombiny: II, VII, IX, Xa oraz zespół czynników o aktywności omijającej inhibitor czynnika VIII [17, 18].

Grupa farmakoterapeutyczna

Aktywowany zespół protrombiny przeciw przeciwciałom czynnika VIII, kod ATC: B02BD03 [17, 18].

Mechanizm działania

Dane naukowe sugerują, że działanie aPCC związane jest z aktywnością czynników zespołu protrombiny, protrombiną (FII) i aktywowanego czynnika X (FXa) [17, 18].

Wskazania do stosowania

- Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora hFVIII,
- leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora hFIX,
- leczenie i zapobieganie krwawieniom u osób niecierpiących na hemofilię, lecz posiadających nabyte inhibitory czynników VIII, IX i XI.

FEIBA NF® jest także stosowany w połączeniu z koncentratem FVIII podczas długotrwałego leczenia mającego na celu całkowite i trwałe wyeliminowanie inhibitora hFVIII oraz w odosobnionych przypadkach u pacjentów z inhibitorem czynnika von Willebranda [17, 18].

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie oraz czas leczenia FEIBA NF® zależą od ciężkości zaburzenia, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta i powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku. Zalecana dawka to 50–100 IU/kg m.c. Maksymalne dawki, jednorazowa (100 IU/kg m.c.) oraz dobową (200 IU/kg m.c.), nie powinny być przekraczane poza przypadkami, w których ciężkość krwawienia wymaga i uzasadnia użycie większych dawek [17, 18].

Tabela 17.
Zalecane dawkowanie preparatu FEIBA NF® [17, 18]

Wskazanie	Dawkowanie
	Leczenie⁵
Krwawienia do stawów, mięśni i tkanek miękkich	<ul style="list-style-type: none"> • w krwawieniach małych i umiarkowanych 50–75 IU/kg m.c. (w odstępach 12 h) • w przypadku dużych krwotoków 100 IU/kg m.c.
Krwawienia z błon śluzowych	<ul style="list-style-type: none"> • 50 IU/kg m.c. (w odstępach 6 h) • w przypadku braku poprawy klinicznej 100 IU/kg m.c., nie przekraczając dobowej dawki maksymalnej (200 IU/kg m.c.)
Inne ciężkie krwawienia (np. krwawienia do OUN)	<ul style="list-style-type: none"> • dawka 100 IU/kg m.c. (w odstępach 12 h lub w razie potrzeby 6 h), nie przekraczając dobowej dawki maksymalnej (200 IU/kg m.c.)

Roztwór preparatu FEIBA NF® podawany jest w postaci wstrzyknięcia lub infuzji dożylną (nie szybciej niż 2 IU/kg m.c./min.) [17, 18].

⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego uwzględnia także dawkowanie preparatu Feiba NF® w profilaktyce krwawień.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań, w przypadku możliwości zastosowania innego leczenia, należy nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) oraz ostra zakrzepica lub zator (w tym zawał mięśnia sercowego) [17, 18].

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane po zastosowaniu preparatu FEIBA NF: rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, wzrost miana inhibitora, nadwrażliwość, pokrzywka, świąd, reakcja anafilaktyczna, parestezje, niedoczulica, udar zakrzepowy lub zatorowy, ból i zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, zawał serca, częstoskurcz, zakrzepica, niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie, zatorowość płucna, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, kaszel, duszności, obrzęk naczynioruchowy, uczucie drętwienia twarzy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Podczas podawania mogą wystąpić: dreszcze, gorączka, złe samopoczucie, uczucie gorąca, dyskomfort, ból w klatce piersiowej lub w miejscu podawania. Objawy reakcji nadwrażliwości po podaniu produktów leczniczych pochodzących z osocza ludzkiego obejmują śpiączkę oraz niepokój [17, 18].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ostrzeżenia

- W czasie stosowania FEIBA NF występowały zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, zakrzepica żylna, zatorowość płucna, zawał serca oraz udar. Do czynników ryzyka należą: dawki powyżej 200 IU/kg m.c./dobę, DIC, uraz zmiążdżeniowy, posocznica, zaawansowana choroba miażdżycowa, zakrzepica tętnicza lub żylna. W przypadku pojawienia się pierwszych oznak lub objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne.
- FEIBA NF może przyczynić się do wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, również ciężkich i układowych oraz reakcji związanych z infuzją, takich jak: dreszcze, gorączka, nadciśnienie. W przypadku pierwszych oznak i objawów nadwrażliwości należy przerwać leczenie oraz rozpocząć opiekę medyczną. W przypadku rozważania ponownego zastosowania leku u pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością na produkt lub którykolwiek z jego składników, należy dokładnie rozpatrzyć spodziewane korzyści i ryzyko ponownej ekspozycji oraz potencjalne sposoby leczenia, terapie zapobiegawcze lub alternatywne środki lecznicze.
- Nie należy przekraczać dawek 100 IU/kg m.c. oraz dawek dobowych 200 IU/kg m.c. W przypadku wyższych dawek, pacjenta należy monitorować pod kątem wystąpienia DIC lub choroby

wieńcowej. Duże dawki powinny być podawane jedynie przez okres potrzebny do zatrzymania krwawienia.

- W przypadku pacjentów z hemofilią z nabytymi inhibitorami czynników krzepnięcia lub powikłaną obecnością inhibitora, istnieje możliwość jednoczesnego wystąpienia skłonności do krwawień oraz podwyższonego ryzyka zakrzepicy.
- Wyniki badań laboratoryjnych (APTT, czas krzepnięcia krwi i tromboelastogram) mogą być zawodne w ocenie skuteczności leczenia i nie odzwierciedlać poprawy klinicznej. Próby przywrócenia ich prawidłowych wartości mogą skutkować przedawkowaniem preparatu FEIBA NF i wystąpieniem DIC.
- Wystarczająca ilość czynnościowo sprawnych płytek krwi jest niezbędna do skuteczności preparatu FEIBA NF. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie zaleca się oznaczenie ich liczby.
- W przypadku podawania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza, w tym produktu leczniczego FEIBA NF, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. U pacjentów stosujących takie preparaty regularnie lub w powtarzających się okresach, zaleca się zastosowanie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).
- Zdecydowanie zaleca się, aby podczas każdorazowego podania pacjentowi produktu leczniczego FEIBA NF, odnotowywać nazwę i numer serii produktu, w celu umożliwienia powiązania pacjenta z daną serią produktu [17, 18].

Środki ostrożności

- Zastosowanie FEIBA NF jest dopuszczalne jedynie, gdy spodziewany jest brak reakcji na leczenie odpowiednim koncentratem czynnika krzepnięcia (np. w sytuacji występowania wysokiego miana inhibitora i zagrażającego życiu krwotoku lub ryzyka krwawienia) w przypadku: DIC, uszkodzenia wątroby, choroby wieńcowej serca, ostrej zakrzepicy, zatoru.
- W przypadku pacjentów, u których odpowiedź na jeden z czynników z aktywnością omijającą inhibitor jest niedostateczna, należy rozważyć użycie innego czynnika.
- Podawanie FEIBA NF pacjentom z inhibitorami początkowo może skutkować anamnesticznym wzrostem poziomów inhibitora. Pod wpływem dalszego podawania tego produktu leczniczego, poziom inhibitora może zmniejszać się z upływem czasu. Skuteczność FEIBA NF nie ulega zmniejszeniu.
- Po podaniu dużych dawek, następuje przejściowy wzrost biernie przenoszonych przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, co może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych.
- Analiza przypadków oraz danych z badań klinicznych, wskazuje na możliwość stosowania FEIBA NF u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

- Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące podawania FEIBA NF w celu profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią.
- U pacjentów na diecie niskosodowej należy wziąć pod uwagę substancje pomocnicze (fiolka preparatu zawiera ok. 80 mg sodu).
- Rekonstruowany roztwór FEIBA NF należy użyć natychmiast po przygotowaniu [17, 18].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania FEIBA NF w czasie ciąży i karmienia piersią nie zostało ustalone [17, 18].

Okres ciąży i porodu charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem zakrzepów, a wiele powikłań ciąży związanych jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DIC [17, 18].

Stosowanie produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obarczone jest ryzykiem przeniesienia czynników zakaźnych. Środki podejmowane w celu jego minimalizacji mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezosłonkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży i prowadzić do zakażenia płodu [17, 18].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak danych na temat skojarzonego lub sekwencyjnego leczenia z zastosowaniem FEIBA NF i rFVIIa lub produktów leczniczych hamujących fibrylizę [17, 18].

W przypadku stosowania układowych produktów przeciwfibrynolitycznych, takich jak kwas traneksamowy i kwas aminokapronowy w połączeniu z FEIBA NF, należy rozważyć możliwość wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Produkty te nie powinny być stosowane przez około 6 do 12 godzin po podaniu FEIBA NF [17, 18].

Jednoczesne stosowanie rFVIIa i FEIBA NF może skutkować wystąpieniem potencjalnej interakcji lekowej, potencjalnie powodującej działania niepożądane, takie jak incydent zakrzepowo-zatorowy [17, 18].

Status rejestracyjny w Polsce

Preparat FEIBA NF został w Polsce zarejestrowany 20.05.1996 roku, ostatnie przedłużenia pozwolenia miało miejsce 10.07.2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Shire Polska Sp. z o.o. [17, 18]. Lek wydawany jest na receptę (Rp) [37].

Status refundacyjny w Polsce

Opisano w Rozdz. 5.1

Preparaty dostępne w Polsce

Preparat FEIBA NF występuje w postaci proszku do rekonstrukcji o zawartości 500 IU lub 1000 IU.

8.3. NovoSeven® (rFVIIa)

NovoSeven® (rFVIIa) to aktywowany VII czynnik krzepnięcia wytwarzany metodą inżynierii genetycznej w komórkach nerek noworodka chomika (BHK), eptakog alfa [38].

Grupa farmakoterapeutyczna

Czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD08 [38].

Mechanizm działania

Aktywowany czynnik VII łączy się z odsłoniętym czynnikiem tkankowym. Utworzony w ten sposób kompleks przekształca czynnik X w Xa i czynnik IX w IXa, prowadząc do przekształcenia protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII a następnie przejścia fibrynogenu w fibrynę. Aktywny czynnik VII wykazuje również działanie niezależne od czynnika tkankowego – aktywuje czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia prowadząc do przejścia protrombiny w trombinę [38].

Wskazania do stosowania

Leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub inwazyjnych u pacjentów:

- z wrodzoną hemofilią powikłaną obecnością inhibitora przeciwko czynnikowi VIII lub IX w mianie powyżej 5 BU,
- z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną reakcją anamnestyczną na czynnik VIII lub IX,
- z hemofilią nabytą,
- z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- z trombastenią Glanzmanna, u których obecnie występuje lub została zgłoszona w wywiadzie oporność na przetoczenie płytek krwi lub, gdy płytki krwi są niedostępne. [38].

Dawkowanie i sposób podania⁶

NovoSeven® w przypadku pacjentów z hemofilią nabytą powinien być podany w możliwie najkrótszym czasie od wystąpienia krwawienia. Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg/kg m.c.. Kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między dawkami są

⁶Charakterystyka Produktu Leczniczego uwzględnia także dawkowanie preparatu NovoSeven® we wskazaniach: hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana silna reakcja anamnestyczna, nabyta hemofilia, niedobór czynnika VII, trombastenia Glanzmanna [38].

uzależnione od nasilenia krwawienia oraz od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych. Początkowo przerwy między dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy, mogą być one stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia [38].

Roztwór preparatu NovoSeven® należy podawać w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut [38].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła [38].

Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych (niezbyt często od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) działań niepożądanych należą: zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie, gorączka, wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień), żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu wkłucia iv., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe, zakrzepica żyły wrotnej i żyły nerkowej, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych oraz niedokrwienie jelit), świąd i pokrzywka [38].

Ponadto preparat NovoSeven® może powodować:

- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, koagulopatia),
- nudności,
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból,
- zaburzenia układu immunologicznego (nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna),
- ból głowy,
- zaburzenia skórne i podskórne (zaczerwienienie, obrzęk naczyńioruchowy),
- zaburzenia naczyniowe: przypadki zakrzepicy tętniczej (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit), dławica piersiowa, zakrzepica wewnątrzsercowa,
- nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych (wzrost ilości produktów degradacji fibryny, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny) [38].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- W warunkach patologicznych, gdy ekspresja czynnika tkankowego jest nasiloną (pacjenci po wypadkach komunikacyjnych, z zaawansowaną miażdżycą, posocznicą lub DIC) istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepicy lub rozwoju DIC związane z przyjmowaniem NovoSeven®.
- Należy zachować ostrożność oraz rozważyć korzyści i ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych przy podawaniu NovoSeven® w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków oraz u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych lub DIC.
- Istnieje ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła) ze względu na występowanie w preparacie NovoSeven® śladowych ilości IgG mysich i bydłeczych oraz innych białek. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.
- Należy natychmiast przerwać leczenie NovoSeven® w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej lub reakcji typu anafilaktycznego. W przypadku wstrząsu, zaleca się rozpocząć standardowe leczenie. Pacjent powinien zostać poinformowany o wczesnych objawach nadwrażliwości i konieczności przerwania leczenia w przypadku ich wystąpienia.
- W przypadku silnych krwawień, należy stosować produkt w szpitalu specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX lub, jeśli nie jest to możliwe, we współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.
- Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych, a wszystkie przypadki zastosowania produktu NovoSeven® zgłosić niezwłocznie lekarzowi lub do nadzorującego szpitala
- U pacjentów z niedoborem czynnika VII należy monitorować czas protrombinowy i aktywność FVII, przed i po zastosowaniu NovoSeven®. Brak możliwości osiągnięcia oczekiwanej aktywności czynnika FVIIa lub opanowania krwawienia może świadczyć o wytworzeniu się przeciwciał i konieczności przeprowadzenia ich analizy. U pacjentów z niedoborem FVII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano NovoSeven®, zaobserwowano przypadki występowania zakrzepicy. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego jest jednak nieznane.
- Zaleca się zastosować NovoSeven® natychmiast po rekonstrukcji [38].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, poród lub rozwój poporodowy. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven®, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu leku na ciążę lub stan zdrowia płodu/novorodka. Ze względu na brak danych

epidemiologicznych zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven® podczas ciąży [38].

Brak danych na temat wydzielania rFVIIa do mleka ludzkiego. Decyzję o przerwaniu terapii NovoSeven® lub karmienia piersią powinna być podjęta po rozważeniu związanych z nimi korzyści dla dziecka i matki [38].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak danych na temat potencjalnych interakcji między NovoSeven® a koncentratami czynników krzepnięcia. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu czynników zespołu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego [38].

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym (w szczególności ortopedycznym i w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna) [38].

Nie zaleca się równoczesnego stosowania czynnika rVIIa oraz rXIII [38].

Status rejestracyjny w Polsce

Preparat NovoSeven® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23.02.1996 roku, ostatecznie przedłużenie pozwolenia miało miejsce 23.02.2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novo Nordisk A/S [38]. Lek wydawany jest z przypisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [37].

Status refundacyjny w Polsce

Opisano w Rozdz. 5.1

Preparaty dostępne w Polsce

Preparat NovoSeven® występuje w formie proszku do rekonstytucji, w dawkach: 1 mg, , 2 mg, , 5 mg lub 8 mg.

8.4. Porównanie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze cechy omawianych preparatów (Tabela 18).

Tabela 18.
Porównanie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA

Obszar porównania		Obizur®	FEIBA® NF	NovoSeven®
Mechanizm działania		Przejęcie funkcji czynnika VIII w kaskadzie krzepnięcia (przywrócenie fizjologicznej kaskady krzepnięcia)	Omijanie czynnika VIII w kaskadzie krzepnięcia	Omijanie czynnika VIII w kaskadzie krzepnięcia
Substancja czynna		Rekombinowany czynnik VIII, sekwencja wieprzowa (susococog alfa)	Zespół czynników krzepnięcia (głównie: II, VII, IX i X w postaci nieaktywowanej oraz aktywowany czynnik VII)	Aktywowany rekombinowany czynnik VII krzepnięcia (eptakog alfa)
Rodzaj czynnika		Rekombinowany	Osoczo pochodny	Rekombinowany
Okres półtrwania		10 h	4–7 h ^a	2,3 h
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie doraźne	TAK	TAK	TAK
	Profilaktyka okołozabiegowa	NIE	TAK	TAK
	Profilaktyka krwawień	NIE	TAK	NIE
Dawkowanie	Leczenie doraźne (zgodnie z ChPL)	Dawka początkowa 200 IU/kg m.c. Następnie monitorowanie aktywności czynnika VIII oraz stanu klinicznego 30 min. oraz 3 h po wstrzyknięciu. Dawka i częstość podawania obierane na podstawie osiągniętej odpowiedzi klinicznej i wyników aktywności czynnika VIII.	W zależności od nasilenia krwawienia zalecana dawka to 50-100 IU/kg m.c. (w odstępach 6 lub 12 h). Maksymalna dawka dobową: 200 IU/kg m.c.	Zalecana dawka początkowa 90 µg/kg m.c., kolejne wstrzyknięcia w razie potrzeby (początkowo co 2-3 h., następnie co 4, 6, 8 lub 12 h). Czas leczenia i przerwy między dawkami uzależnione od nasilenia krwawienia oraz przeprowadzanych zabiegów lub operacji
	Monitorowanie laboratoryjne	TAK (Aktywność FVIII); wykorzystywane standardowe testy; szybki pomiar	Nieemożliwe	Nieemożliwe

Na zielono zaznaczono wyraźną przewagę interwencji nad pozostałymi, zaś na czerwono wady ocenianych interwencji.

a) Każdy ze składników ma inny t_{1/2}, zaprezentowaną wartość oszacowano na podstawie wyników badań z wykorzystaniem testu generacji trombin

9. Bibliografia

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2018*. 2018.
2. Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Płucienniczak A. (2016) The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim. Pol.* 63(1):11–16.
3. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. (2017) Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 148(7):314–322.
4. Gajewski P. (red.). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Kraków 2017.
5. Green D, Lechner K. (1981) A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb. Haemost.* 45(3):200–203.
6. Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. (2002) Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side-effects. *Eur. J. Haematol.* 69(3):158–164.
7. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CRM, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. (2007) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 109(5):1870–1877.
8. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H, EACH2 Registry Contributors. (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.* 10(4):622–631.
9. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia* 19(4):564–570.
10. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HAB, Gut RZ, Cooper DL. (2016) Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 27(7):761–769.
11. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knöbl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Groß J, Holstein K, Dobbelsstein C, Scheifflinger F, Koch A, Reipert BM. (2016) Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 127(19):2289–2297.
12. Windyga J, Zdziarska J, Chojnowski K. (2015) Nabyta hemofilii A w Polsce - wstępne wyniki rejestru AHA-POL. *Acta Haematologica Polonica* (46S):7–8.
13. Knöbl P. (2018) Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs* 78(18):1861–1872.
14. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, Tiede A, Kessler CM. (2017) Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol.*
15. Grethlein S. (2016) Acquired Hemophilia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Dostęp: <http://emedicine.medscape.com/article/211186-overview#showall.%20A> (22.12.2016).
16. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. (2006) Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 21(3):279.
17. URPL. Feiba NF 1000 U. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2373> (17.1.2019).
18. URPL. Feiba NF 500 U. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19522> (17.1.2019).
19. Gomperts E. (2015) Recombinant B domain deleted porcine factor VIII for the treatment of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A. *Expert Review of Hematology* 8(4):427–432.
20. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Buczman A, Drews K, Laudański P, Pietrzak B, Sieroszewski P. (2018) Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 3(4):175–188.
21. World Federation of Hemophilia. (2018) Annual Global Survey 2017. Dostęp: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf>.
22. Minister Zdrowia. (2020) Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2019-2023. Aktualizacja. Minister Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/de476d5f-cddf-4371-8e22-7ff7b8648b29> (10.2.2020).
23. Baza danych NCK - materiały otrzymane od zamawiającego.
24. MASA-NHF. (2019) Wytyczne MASAC-NHF: MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders (Revised April 2018). Dostęp: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac253.pdf>.

25. Prezes NFZ. (2019) Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1842019dsoz,7106.html>.
26. Statystyka NFZ - Start. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (7.2.2020).
27. Minister Zdrowia. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>.
28. Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r. o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012 - 2018. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/opz/2011/OP-095-2011.pdf> (21.12.2016).
29. (2018) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 90/2018 z dnia 6 czerwca 2018r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” realizowany przez Ministerstwo Zdrowia. AOTMiT Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/oopz/2018/OP-0090-2018.pdf>.
30. (2019) 294/2019 ZLC: Wydanie opinii dotyczącej 1. oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia (VIII i IX osoczo pochodnych i rekombinowanych) na zabezpieczenie krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, 2. oceny dotychczasowego modelu finansowania czynników krzepnięcia (koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa, koncentrat aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC, koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII) i wskazania wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych do leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6471-294-2019-zlc> (10.2.2020).
31. HAS. (2016) Rekomendacja HAS odnośnie finansowania preparatu OBIZUR. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15521_OBIZUR_PIC_INS_Avis2_CT15521.pdf.
32. HAS. (2005) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu FEIBA. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032361.pdf>.
33. (2018) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu FEIBA. HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17046_FEIBA_Ins_QD_AVIS2_CT17046.pdf (17.1.2019).
34. (2018) Clinical Commissioning Policy Proposition: Susoctocog alfa for treating bleeding episodes in people with acquired haemophilia A (all ages). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/susococog-policy-proposition.pdf>.
35. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
36. EMA. (2017) Obizur (susococog alfa). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/obizur-epar-product-information_pl.pdf (17.1.2019).
37. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (17.1.2019).
38. EMA. (2018) NovoSeven. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_pl.pdf (17.1.2019).

10. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Choroby i stany kliniczne, w przebiegu których może się rozwinąć AHA [1, 3]	9
Tabela 2.	Zestawienie badań raportujących dane dotyczące pacjentów z AHA.....	10
Tabela 3.	Wyniki badań przesiewowych hemostazy w diagnostyce różnicowej skaz krwotocznych	12
Tabela 4.	Liczba pacjentów z AHA w Polsce wg danych z NCK [23]	15
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nabytej hemofilii	17
Tabela 6.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nabyta hemofilia.....	21
Tabela 7.	Wyniki badania ankietowego: Liczba epizodów krwawień związanych z AHA wymagających hospitalizacji w latach 2016-2017	23
Tabela 8.	Wyniki badania ankietowego: Leczenie epizodów ciężkiego krwawienia w podziale na schematy terapeutyczne	23
Tabela 9.	Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w leczeniu krwawień u chorych na AHA (na podst. danych NCK).....	24
Tabela 10.	Liczba (odsetek) epizodów krwawień leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia – porównanie badania ankietowego i bazy danych NCK (dla ośrodków biorących udział w badaniu ankietowym).....	25
Tabela 11.	Finansowanie leczenia skaz krwotocznych określone Zarządzeniem nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. załącznik 1a [25]	27
Tabela 12.	Finansowanie leczenia skaz krwotocznych określone Zarządzeniem nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. załącznik 1c [25]	27
Tabela 13.	Finansowanie preparatów zawierających kwas traneksamowy określone w Obwieszczeniu Refundacyjnym (z dnia 20 grudnia 2019r.) [26].....	28
Tabela 14.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	32
Tabela 15.	Obizur® - wybór komparatora wraz z uzasadnieniem	34
Tabela 16.	Dawkowanie preparatu Obizur® [35]	38
Tabela 17.	Zalecane dawkowanie preparatu FEIBA NF [17, 18].....	41
Tabela 18.	Porównanie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA	49

Spis rysunków

Rysunek 1.	Choroby i stany kliniczne, w przebiegu których rozwinęła się AHA, na podstawie danych z rejestrów i badań obserwacyjnych [5–13]	9
Rysunek 2.	Lokalizacja krwawień wśród pacjentów z AHA, na podstawie danych z rejestru EACH2 (N = 501) [8].....	11
Rysunek 3.	Algorytm rozpoznania nabytej hemofilii [1]	13
Rysunek 4.	Schemat postępowania u pacjentów z AHA w jednostkach nie specjalistycznych zaproponowany przez ekspertów NICE [33]	31
Rysunek 5.	Schemat postępowania w centrum terapeutycznym specjalizującym się w leczeniu AHA zaproponowany przez ekspertów NICE [33]	32