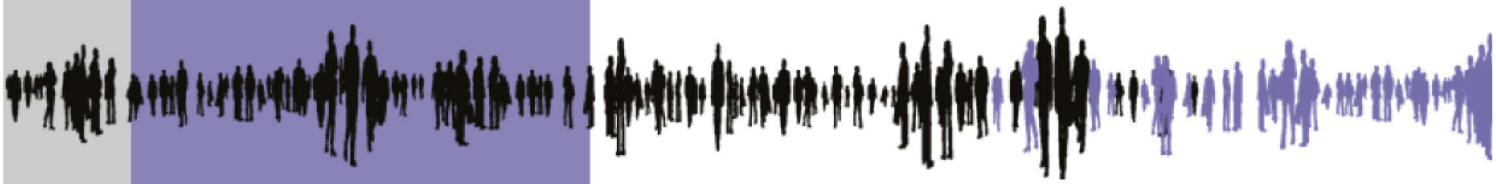
# Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza efektywności klinicznej

**Instytut Arcana**

**Kuklińskiego 17**
**30-720 Kraków**
**tel/Fax. +48 12 26 36 038**
**www.inar.pl**

Kraków, marzec 2021 r.



*Copyright by* Instytut Arcana sp z o.o.

# SPIS TREŚCI

Dane dotyczące opracowania analizy ....10

Indeks skrótów ....11

Streszczenie ....15

1. Metodyka ....20

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej ....20

1.2. Pytanie kliniczne ....21

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna ....22

1.4. Metody identyfikacji badań ....24

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych ....26

1.6. Ocena jakości danych ....27

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna ....27

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna ....28

2. Opublikowane przeglądy systematyczne ....29

3. Wyniki wyszukiwania publikacji ....32

4. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Adynovi® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....34

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....34

4.2. Profilaktyka długoterminowa ....35

4.2.1. Skuteczność kliniczna ....35

4.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....37

4.2.1.2. Częstość krwawień ....37

4.2.1.3. Liczba krwawień ....39

4.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami ....40

4.2.2. Dawka FVIII ....42

4.2.3. Jakość życia ....44

4.2.4. Bezpieczeństwo ....45

4.2.4.1. Zgony ....45

4.2.4.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych ....46

4.2.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ....46

4.2.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem ....47

4.2.4.5. Immunogenność ....48

4.3. Profilaktyka okołozabiegowa ....49

4.3.1. Skuteczność kliniczna ....49

4.3.1.1. Utrata krwi ....50
4.3.1.2. Liczba krwawień ....51
4.3.2. Dawka FVIII ....51
4.3.3. Bezpieczeństwo ....52
4.3.3.1. Zgony ....52
4.3.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAEs) ....52
4.3.3.3. Zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAEs) ....52
4.3.3.4. Immunogenność ....53
4.4. Leczenie doraźne ....53
4.4.1. Skuteczność kliniczna ....53
4.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....53
4.4.1.2. Częstość krwawień ....54
4.4.1.3. Liczba krwawień ....54
4.4.2. Jakość życia ....55
4.4.3. Bezpieczeństwo ....56
5. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Beriate® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....57
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....57
5.2. Profilaktyka, leczenie doraźne ....57
5.2.1. Skuteczność kliniczna ....57
5.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....57
5.2.1.2. Częstość krwawień ....58
5.2.2. Dawka FVIII ....59
5.2.3. Bezpieczeństwo ....60
5.2.3.1. Immunogenność ....60
6. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Immunate® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....61
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....61
6.2. Profilaktyka długoterminowa ....61
6.2.1. Skuteczność kliniczna ....61
6.2.1.1. Liczba krwawień ....62
6.2.1.2. Liczba pacjentów z krwawieniami ....62
6.2.2. Dawka FVIII ....62
6.3. Profilaktyka okołozabiegowa ....63
6.4. Leczenie doraźne ....63

6.4.1. Skuteczność kliniczna ....63
6.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....63
6.4.1.2. Liczba krwawień ....64
6.4.1.3. Liczba pacjentów z krwawieniami ....65
6.4.2. Dawka FVIII ....65
6.4.3. Bezpieczeństwo ....66
6.4.3.1. Zgony ....66
6.4.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE ....66
6.4.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem ....66
6.4.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem ....67
6.4.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane ....67
6.4.3.6. Immunogenność ....68
7. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Octanate® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....69
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....69
7.2. Profilaktyka standardowa ....69
7.3. Skuteczność kliniczna ....69
7.3.1. Skuteczność hemostatyczna ....69
7.3.2. Liczba krwawień ....69
7.3.3. Liczba pacjentów z krwawieniami ....70
8. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Advate® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....71
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....71
8.2. Profilaktyka długoterminowa ....73
8.2.1. Skuteczność kliniczna ....73
8.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....74
8.2.1.2. Częstość krwawień ....76
8.2.1.3. Liczba krwawień ....77
8.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami ....78
8.2.2. Dawka FVIII ....79
8.3. Profilaktyka okołozabiegowa ....81
8.3.1. Skuteczność kliniczna ....81
8.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....81
8.3.1.2. Utrata krwi podczas zabiegu ....82
8.3.1.3. Liczba krwawień ....83

8.3.2. Dawka FVIII ....83

8.4. Leczenie doraźne ....84

8.4.1. Skuteczność kliniczna ....84

8.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....84

8.4.1.2. Częstość krwawień ....85

8.4.1.3. Liczba krwawień ....87

8.4.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami ....88

8.4.2. Dawka FVIII ....88

8.4.3. Bezpieczeństwo ....90

8.4.3.1. Zgony ....90

8.4.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE ....90

8.4.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem ....91

8.4.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem ....92

8.4.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane ....93

8.4.3.6. Immunogenność ....94

8.4.4. Jakość życia ....95

9. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Novoeight w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....97

9.1. Wyniki wyszukiwania ....97

9.2. Profilaktyka długoterminowa ....98

9.2.1. Skuteczność kliniczna ....98

9.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....99

9.2.1.2. Częstość krwawień ....101

9.2.1.3. Liczba krwawień ....102

9.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami ....105

9.2.2. Dawka FVIII ....106

9.2.3. Bezpieczeństwo ....107

9.2.3.1. Zgony ....107

9.2.3.1. Utrata pacjentów z badania z powodu AE ....108

9.2.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem ....108

9.2.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane ....109

9.2.3.3. Poszczególne działania niepożądane ....110

9.2.4. Immunogenność ....112

9.2.5. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień ....112

9.2.5.1. Skuteczność hemostatyczna ....112
9.2.5.2. Utrata krwi podczas zabiegu ....114
9.2.6. Dawka FVIII ....114
9.3. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień w badaniach *GUARDIAN* 1, *GUARDIAN 3* oraz fazie extention - *GUARDIAN 2* ....114
9.3.1. Skuteczność kliniczna ....115
9.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....115
9.3.2. Dawka FVIII ....116
9.3.3. Bezpieczeństwo ....116
9.3.3.1. Zdarzenia niepożądane ....116
9.4. Leczenie doraźne ....117
9.4.1. Skuteczność kliniczna ....117
9.4.1.1. Częstość krwawień ....117
9.4.2. Jakość życia ....117
10. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Afstyla® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....118
10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....118
10.2. Profilaktyka długoterminowa ....119
10.2.1. Skuteczność kliniczna ....119
10.2.1.1. Częstość krwawień ....119
10.2.1.2. Liczba krwawień ....120
10.2.1.3. Liczba pacjentów z krwawieniami ....120
10.2.2. Dawka cz. FVIII ....121
10.3. Profilaktyka okołozabiegowa ....122
10.3.1. Skuteczność kliniczna ....122
10.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....122
10.4. Dawka cz. FVIII ....123
10.5. Leczenie doraźne ....123
10.5.1. Skuteczność kliniczna ....123
10.5.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....123
10.5.1.2. Częstość krwawień ....124
10.5.1.3. Liczba krwawień ....125
10.5.2. Dawka cz. FVIII ....126
10.6. Bezpieczeństwo ....126
10.6.1. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs ....127

10.6.2. Zdarzenia niepożądane ogółem ....127
10.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem ....128
10.6.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane ....128
10.7. Immunogenność ....129
11. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Elocta® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....130
11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji ....130
11.2. Profilaktyka długoterminowa ....131
11.2.1. Skuteczność kliniczna ....131
11.2.1.1. Skuteczność hemostatycza ....131
11.2.1.2. Częstość krwawień ....132
11.2.1.3. Liczba krwawień ....134
11.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami ....135
11.2.2. Dawka FVIII ....135
11.2.3. Bezpieczeństwo ....137
11.2.3.1. Zgony ....137
11.2.3.2. Utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych ....137
11.2.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem ....138
11.2.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ....138
11.2.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane ....138
11.2.3.1. Immunogenność ....140
11.3. Profilaktyka okołozabiegowa ....140
11.3.1. Skuteczność kliniczna ....140
11.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna ....140
11.3.1.2. Utrata krwi podczas zabiegu ....141
11.3.2. Dawka FVIII ....141
11.4. Profilaktyka okołozabiegowa w badaniach *A-LONG, A-LONG* Kids oraz fazie *extention - ASPIRE* (dla badań *A-LONG i A-LONG* Kids) ....142
11.4.1. Skuteczność hemostatyczna ....143
11.4.2. Utrata krwi podczas zabiegu ....143
11.4.3. Dawka FVIII ....144
11.4.4. Zdarzenia niepożądane ....144
11.4.5. Immunogenność ....145
11.5. Leczenie doraźne ....145
11.5.1. Skuteczność kliniczna ....145

11.5.1.1. Skuteczność hemostatyczna....145
11.5.1.2. Częstość krwawień....146
11.5.1.3. Liczba krwawień....147
11.5.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami....148
11.5.2. Dawka FVIII....148
11.5.3. Bezpieczeństwo....148
11.5.3.1. Zgony....149
11.5.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE....149
11.5.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem....149
11.5.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane....149
11.5.3.1. Poszczególne zdarzenia niepożądane....149
11.5.3.2. Immunogenność....150
11.5.4. Jakość życia....150
12. Ocena heterogeniczności oraz zestawienie wyników badań dla Adynovi® i wybranych komparatorów ...152
12.1. Cel i podejście....152
12.1.1. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Beriate®....152
12.1.2. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Immunate®....156
12.1.3. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Immunate®....160
12.1.4. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Octanate®....162
12.1.1. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Advate® – profilaktyka spersonalizowana....165
12.1.2. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® - profilaktyka spersonalizowana....171
12.1.3. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Advate® – profilaktyka standardowa 175
12.1.4. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® - profilaktyka standardowa....182
12.1.5. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs NovoEight®....187
12.1.6. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs NovoEight®....192
12.1.7. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Afstyla®....198
12.1.8. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Afstyla®....203
12.1.9. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej....206
12.1.10. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Elocta® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej....210
12.1.11. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka standardowa ...214

12.1.12. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa ....218

13. Analiza efektywności praktycznej dla produktu leczniczego Adynovi® w populacji pacjentów z hemofilią typu A ....223

13.1. Wyniki wyszukiwania ....223

13.2. Analiza efektywności praktycznej Adynovi® stosowanego w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A ....223

13.3. Porównanie wyników dotyczących skuteczności profilaktyki wśród pacjentów z hemofilią typu A, przyjmujących obecnie Adynovi®, w porównaniu z FVIII stosowanym przed zmianą leczenia na Adynovi® ....227

14. Poszerzona ocena bezpieczeństwa ....239

14.1. Cel ....239

14.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa ....239

14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL ....239

14.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO-UMC i MHRA ....240

14.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa *BAX 855* w oparciu o wyniki analiz zbiorczych ....242

14.6. Bezpieczeństwo ....244

14.7. Immunogenność ....245

15. Wnioski końcowe ....247

16. Ograniczenia ....248

16.1. Ograniczenia analizy ....248

16.2. Ograniczenia danych ....249

17. Dyskusja ....251

17.1. Wyszukiwanie publikacji ....251

17.2. Wybór komparatora ....251

17.3. Wiarygodność zewnętrzna ....252

17.4. Wiarygodność wewnętrzna ....253

17.5. Dyskusja z innymi przeglądami ....253

18. Piśmiennictwo ....255

18.1. Metodyka ....255

18.2. Przeglądy systematyczne ....255

18.3. Badania włączone – interwencja ....256

18.3.1. Study 261201 (PROLONG-ATE) ....256

18.3.2. Study 261204 ....256

18.3.3. Study 261302 (CONTINUATION) ....256

18.3.4. Study 2612303 (PROPEL) ....256

18.3.5. Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Adynovi® w populacji chorych z hemofilią typu A 256

18.3.6. Poszerzona ocena bezpieczeństwa....257

18.4. Badania włączone – komparatory....257

18.4.1. Beriate....257

18.4.2. Immunate....257

18.4.3. Octanate....257

18.4.4. Advate....257

18.4.5. NovoEight....258

18.4.6. Afstyla....259

18.4.7. Elocta....259

19. Spis tabel....260

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

| | | |
|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] www.inar.pl |
| [redacted] | [redacted] | |

| [redacted] | |
|---|---|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

| [redacted] |
|---|
| [redacted] |

# INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---|---|
| ABR | Roczny wskaźnik krwawień (ang. Annual Bleeding Rate) |
| AE | Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event) |
| AF-CC | Moroktokog alfa, czynnik VIII (rekombinowany) |
| AHCDO | Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation |
| AJBR | Roczny wskaźnik krwawień dostawowych (ang. annual joint bleeding rate |
| ALAT | Aminotransferaza alaninowa – narządowo niespecyficzny enzym indykatorowy, biorący udział w przemianach białek |
| AMSTAR | Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| sABR | Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (z ang. *Annual Spontaneous Bleeding Rate*) |
| Bd | brak danych |
| BU | Jednostka Bethesda (ang. *bethesda unit*) |
| CD4 | Glikoproteina o masie cząsteczkowej 55 kDa występująca na powierzchni komórek układu odpornościowego (ang. *Cluster of Differentation 4)* |
| CD8 | Błonowa glikoproteina o masie cząsteczkowej 13,5 kDa będąca koreceptorem cząsteczki receptora limfocytu T (ang. *Cluster of Differentiation 8*) |
| CDC | agencja rządowa, Centers for Disease Control and Prevention |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. *confidence interval*) |
| DDAVP | 1-deamino-8-D-argininowazopresyna (desmopresyna) |
| EAHAD | European Association for Haemophilia and Associated Disorders |
| EBM | Medycyna oparta na dowodach (ang. *Evidence Based Medicine*) |
| ECOG | Skala (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) |
| ED | Liczba dni ekspozycji (ang.*exposure days*) |
| EHL | Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (z ang. *Extended Half-Life*) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) |
| EMTREE | (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D | Kwestionariusz do pomiaru ogólnego stanu zdrowia |
| FAS | Pełna analiza (ang. *full set analysis*) |
| FDA | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*) |
| FVIII | Czynnik VIII (ang. Factor VIII) |
| FU | Okres obserwacji (ang. follow-up) |
| GH | Ogólne poczucie zdrowia (ang. *General Health*) |
| HA | Hemofilia typu A (ang.*Hemophilia A*) |
| HAEM-A-QoI | Kwestionatiusz do oceny jakości życia dorosłych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) |
| HAEMO-SYM | Kwestionatiusz do pomiaru nasilenia objawów u pacjentów z hemofilią |

| | |
|---|---|
| **HAEMO-QOL** | **Kwestionariusz do oceny jakości życia dzieci i młodzieży w hemofilią (ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children)*** |
| **HBV** | **Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. *Hepatitis B Virus*)** |
| **HCV** | **Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. *Hepatitis C Virus*)** |
| **HC** | **Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. *Health Canada)*** |
| **HDL** | **Lipoproteina wysokiej gęstości, „dobry" cholesterol (ang. *High Density Lipoprotein*)** |
| **HFNZ** | **Haemophilia Foundation of New Zealand** |
| **HRQoL** | **jakość życia związana ze zdrowiem** |
| **HTA** | **Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)** |
| **IQR** | **Rozstęp międzykwartylowy (ang. *Interquartile range*)** |
| **IU** | **Jednostka międzynarodowa (ang. *International Unit*)** |
| **IS** | **Istotne statystycznie** |
| **ITI** | **Indukcja tolerancji immunologicznej (ang. *Immune Tolerance Induction*)** |
| **ITT** | **Analiza zgodna z intencją leczenia(ang. *intention to treat analysis*)** |
| **IVR** | **Odzysk in vivo (z ang. Incremental In Vivo Recovery)** |
| **jABR** | **Roczny wskaźnik krwawień dostawowych (ang. *annual rate of joint bleeding*)** |
| **MCS** | **Ogólna komponenta zdrowia psychicznego** |
| **MD** | **Średnia różnic (ang. *Mean difference*)** |
| **MeSH** | **System metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce (ang. *Medical Subject Headings*)** |
| **MTP** | **Pacjenci minimalnie leczeni (an. *Minimally Treated Patients*)** |
| **MH** | **Poczucie zdrowia psychicznego (*ang. Mental Health)*** |
| **MZ** | **Ministerstwo Zdrowia** |
| **N** | **Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania** |
| **n** | **Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie** |
| **NCK** | **Narodowe Centrum Krwi** |
| **nd** | **Nie dotyczy** |
| **NFZ** | **Narodowy Fundusz Zdrowia** |
| **NHC** | **National Haemophilia Council** |
| **NICE** | **Narodowy Instytutu Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)** |
| **NOS** | **Skala oceny jakości badań obserwacyjnych *(ang. Newcastle-Ottawa Scale)*** |
| **NS** | **Nieistotne statystycznie** |
| **ODD** | **Otwarta Baza Leków (ang. *Open Drug Database*)** |
| **OR** | **Iloraz szans (ang. *odds ratio*)** |
| **PAS** | **Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. *per protocol analysis*)** |
| **PB** | **Dolegliwości bólowe** |
| **PBS** | **Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*)** |
| **PCS** | **Ogólna komponenta zdrowia fizycznego** |
| **PBAC** | **Australijska agencja HTA (ang.Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)** |

| | |
|---|---|
| **pdVIII** | **Osoczopochodny koncentrat czynnika VIII (ang. Plasma-Derived Factor VIII)** |
| **PF** | **Funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*)** |
| **PICOS** | **populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)** |
| **PK** | **Farmakokinetyka (ang.*Pharmacokinetics*)** |
| **PTP** | **Pacjenci wcześniej leczeni (ang. *Previously Treated Patients*)** |
| **PUP** | **Pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. *Previously Untreated Patients*)** |
| **PRISMA** | **Preferowane pozycje raportowania do przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)** |
| **PSUR** | **Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Leku (ang. *Periodic Safety Update Report*)** |
| **PT** | **Czas protrombinowy (z ang. *Prothrombin Time*)** |
| **PTAC** | **Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii w Nowej Zelandii *(ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)*** |
| **Px** | **Profilaktyka (ang. *Prophylaxis*)** |
| **PxO** | **Profilaktyka okołozabiegowa** |
| **RCT** | **Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial)*** |
| **RE** | **Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. *role restriction resulting from emotional problems)*** |
| **rFVIII** | **Rekombinowany czynnik VIII (ang. *Recombinant Factor VIII*)** |
| **RM = MRI** | **rezonans magnetyczny, MR lub MRI, (ang. *magnetic resonance imaging*)** |
| **RTG** | **Badanie rentgenowskie** |
| **RP** | **Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. *Role playing restriction due to physical health)*** |
| **SAE** | **Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)** |
| **sABR** | **Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (ang. *Spontaneous Annual Bleeding Rate)*** |
| **sAJBR** | **Roczny wskaźnik spontanicznych krwawień dostawowych (ang. *Spontaneous to Joint Annual Bleeding Rate)*** |
| **SD** | **Odchylenie standardowe** |
| **SHL** | **Koncentrat czynnika VIII o standardowym czasie biologicznego półtrwania (z ang. *standard Half-Life*)** |
| **SE** | **Funkcjonowanie społeczne (ang. *Social Functioning*)** |
| **SF - 36** | **Kwestionatiusz oceny jakości życia** |
| **tABR** | **Roczny wskaźnik krwawień ogółem (ang. *Total Annual Bleeding Rate)*** |
| **TEAE** | **Zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia** |
| **TSEAE** | **Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia** |
| **TT** | **Czas trombinowy (z ang. *Thrombine Time*)** |
| **TXA** | **Kwas traneksamowy (z ang. *Tranexamic Acid*)** |
| **TK = CT** | **Tomografia komputerowa, TK lub CT, (ang. *computed tomography*)** |
| **UE** | **Unia Europejska** |
| **URPL** | **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** |
| **VIII:C** | **Koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. *Coagulation Activity*)** |
| **WFH** | **Światowa Organizacja ds. Hemofilii *World Federation of Haemophilia*** |

| | |
|---|---|
| **WHO** | **Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)** |
| **ww** | **wyżej wymienione/wyżej wymienionych** |
| **V** | **Witalność (ang. *Vitality*)** |
| **VAS** | **Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)** |

# STRESZCZENIE

## Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Adynovi® (substancja czynna: rurioktokog alfa pegol) stosowanego w profilaktyce **spersonalizowanej** z wybranymi komparatorami tj. Beriate®, Immunate®, Octatane® oraz Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta® stosowanymi w ramach profilaktyki spersonalizowanej wśród pacjentów **w wieku od 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).**

Proponowany sposób finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) dotyczy Programu Lekowego *„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B".*

Produkt leczniczy Adynovi® jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień, u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla leku, tj. dotyczy zastosowania rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) w ramach profilaktyki spersonalizowanej wśród pacjentów w wieku od 12-18 lat pacjentów z ciężką postacią hemofilii A.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Takeda Pharma sp. z o.o.*

## Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [2] biorąc pod uwagę wytyczne AOTMiT [4] oraz zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego opracowanymi przez Cochrane Collaboration i opisanymi w Cochrane Handbook [6].

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Adynovi®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań (narzędzie Cochrane Collaboration oraz skale NOS i NICE). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

## Wynik wyszukiwania doniesień naukowych oraz podejście do analizy

***Wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji***

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla produktu leczniczego Adynovi® **nie odnaleziono** prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej z wybranymi w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego komparatorami stosowanymi w ramach profilaktyki spersonalizowanej/ standardowej, w docelowej populacji pacjentów:

- **pdFVIII:** Beriate®, Immunate®, Octanate®;
- **rFVIII:** Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®.

**Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie w pierwszej kolejności poszukiwano badań klinicznych, w których Adynovi® stosowany był w ramach profilaktyki spersonalizowanej.** Niemniej jednak w celu ukazania pełnego zakresu danych klinicznych dla produktu leczniczego Adynovi® zdecydowano również o włączeniu badań gdzie Adynovi® stosowano w ramach profilaktyki standardowej jak i okołozabiegowej jak również leczenia doraźnego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla Adynovi® zidentyfikowano łącznie 4 poprawnie zaprojektowane badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną Adynovi® w profilaktyce i leczeniu ciężkiej hemofilii typu A:

- Study 261302 (CONTINUATION), badanie IIIb fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej i spersonalizowanej w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A w wieku ≤ 75 roku życia;
- Study 261303 (PROPEL), badanie fazy III porównujące dwa schematy profilaktyki spersonalizowanej przy zastosowaniu produktu leczniczego Adynovi® w zależności od docelowego poziomu aktywności cz. VIII w populacji pacjentów z umiarkowanym/ wysokim ryzykiem krwawień (wysokie wskaźniki ABR) z ciężką hemofilią typu A w wieku ≥12 lat.
- Study 261201 (PROLONG-ATE), badanie II/ III fazy (badanie pilotażowe) oceniające własności farmakokinetyczne, skuteczność bezpieczeństwo stosowania Adynovi® w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym pacjentów z ciężką hemofilią typu A w wieku ≥12 lat;
- Study 261201, badanie II fazy oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® w profilaktyce okołooperacyjnej w populacji pacjentów ciężką hemofilią typu A w wieku ≥12 lat.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 publikacji, w ramach których dokonano retrospektywnej analizy danych dotyczących efektywności praktycznej Adynovi® podawanego w ramach profilaktyki długodziałającej u pacjentów z hemofilią typu A: *Aledort 2020, Brennan 2020, Dunn 2018, Simpson 2020, Yan 2020.* Wyniki niniejszych badań zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym analizy efektywności praktycznej.

W przypadku 3 odnalezionych badaniach klinicznych dla Adynovi® dodatkowo analizowano efektywność kliniczną profilaktyki standardowej (część kohorty badania *PROLONG_ATE*), jak również leczenia okołooperacyjnego *(badanie 261204)* oraz doraźnego *(PROLONG_ATE)*. Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych wśród pacjentów stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki

***Wyniki wyszukiwania dla komparatorów***

Ze względu na fakt, iż **nie odnaleziono** badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Adynovi® z wybranymi komparatorami. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [1], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla komparatorów, celem późniejszej próby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano szereg badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej / standardowej u pacjentów z hemofilią typu A.

- Beriate: 1 prospektywne badanie kliniczne *PV study;*
- Immunate: 1 prospektywne badanie kliniczne *Nemes 2008;*
- Octanate: analiza zbiorcza z badań klinicznych *Klukowska 2020;*
- Advate: 10 prospektywnych badań klinicznych ADVATE: *PASS EU/USA, AHEAD, Den Uijl 2009, Megias-Vericat 2019, Mingot Castellano 2018, Nergier 2008, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhang 2011 oraz Zhoa 2021;*
- NovoEight: 4 prospektywne badania eksperymentalne *GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7 oraz GUARDIAN 10;*
- Afstyla: 1 prospektywne badanie kliniczne III fazy *Mahlangu 2016;*
- Elocta: 2 prospektywne, częściowo randomizowane badanie fazy III *A-LONG* oraz *ASPIRE.*

***Ocena heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do zestawienia danych oraz podejście do analizy***

W wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności stwierdzono występowanie zarówno heterogeniczności metodologicznej zidentyfikowanych badań (włączono zarówno badania eksperymentalne jak i obserwacyjne) jak również heterogeniczności klinicznej. Znacząca niejednorodność dotyczy populacji włączonej do badań i odnosi się zarówno do wieku chorych włączonych do badania (populacja mieszana, uwzględniająca bardzo często dzieci, młodzież i dorosłych lub młodzież i dorosłych) jak i stopnia ciężkości choroby (dotyczy Advate® do badań włączono również pacjentów z umiarkowanie ciężką, umiarkowaną oraz łagodną postacią choroby) oraz wyjściowego ryzyka krwawień. Ponadto, istotne różnice w zakresie długości ekspozycji na FVIII pomiędzy badaniami włączonym do porównania znacznie ograniczają zestawienie danych i wnioskowanie w zakresie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności hemostatycznej, liczby i odsetka pacjentów z krwawieniami oraz bezpieczeństwa terapii. Co więcej w zdecydowanej większości badań oceny bezpieczeństwa terapii dokonano dla całej kohorty badanych, uwzględniających zarówno chorych poddanych profilaktyce oraz leczeniu doraźnemu.

W związku z powyższym w trakcie zestawienia danych przyjęto następujące kryteria:

- Pominięto kwestie zróżnicowanej metodologii badań – wszystkie włączone do zestawienia danych badania stanowią prospektywne badania eksperymentalne/ obserwacyjne;
- W zestawieniu danych dotyczących porównawczej efektywności klinicznej dla Adynovi® uwzględniono wyniki badania PROPEL (ramię 1-3%). Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo iż populacje wnioskowaną stanowią chorzy w wieku od ukończenia 12 lat do 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii typu A, a badaniu CONTINUATION dostępne są wyniki dla subgrupy chorych w wieku zbliżonym do wieku określonego w populacji docelowej tj. 12-17 lat, w zdecydowanej większości badań dla komparatorów (z wyjątkiem badan dla NovoEight®), brak jest danych dla tej podgrupy. W badaniach dla Advate®, Immunate®, Afstyla® oraz Elocta® w zdecydowanej większości populację włączoną pod względem wieku stanowili chorzy w wieku ≥12 lat, czyli dokładnie takiej jak w badaniu PROPEL, w nielicznych przypadkach była to populacja uwzgledniająca również małe dzieci (część badań dla Advate®). Biorąc pod uwagę, powyższe oraz fakt, iż skuteczność profilaktyki może być rożna dla różnych grup wiekowych, uznano iż bardziej odpowiednie będzie uwzględnienie danych dla spójnej pod względem wieku populacji kohorty. W badaniach dla NovoEight® gdzie dostępne były dane dla komplementarnej jak w badaniu CONTINUATION podgrupy chorych przedstawiono dodatkowo zestawienie dla subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat. Kolejnym równie istotnym argumentem które zdecydowało o uwzględnieniu w zestawieniu po stronie Adynovi® badania PROPEL (ramię 1-3%) jest fakt, iż w badaniu CONTINUATION dawkowanie oraz częstość podania cz. VIII została dobrana w sposób pozwalający na uzyskanie docelowego poziomu aktywności wynoszącego co najmniej 3%. W świetle obecnej praktyki klinicznej, uznaje się, iż celem leczenia substytucyjnego jest podniesienie docelowej aktywności czynnika VIII do poziomu co najmniej 1%. W przypadku profilaktyki spersonalizowanej aktualnie uważa się, iż poziom aktywności cz. VIII wynoszący od 1% do 3% stanowi optymalną ochronę przed ryzykiem krwawień dla większości chorych stosujących leczenie profilaktyczne. Stąd biorąc pod uwagę wartości docelowe w badaniach dla komparatora, mieszczące się w przedziale 1-3%, uznano, iż podejściem bardziej heterogennym w przypadku przeprowadzonego zestawienia danych będzie porównanie się z ramieniem badania PROPEL, gdzie docelowa aktywność cz. VIII wynosiła 1-3%.
- W zakresie części punktów końcowych odnoszących się do oceny skuteczności hemostatycznej, liczby krwawień, odsetka chorych, u których występowały krwawienia, w przypadku, gdzie pomiędzy badaniem PROPEL a badaniami dla komparatora istniały znaczące różnice w okresie ekspozycji na FVIII (które mogą wpływać na częstość zdarzeń), zdecydowano się nie przeprowadzać zestawienia danych.
- W analizie bezpieczeństwa dokonano zestawienia z badania PROPEL z wybranymi komparatorami, jednakże ze względu na różnice w okresie ekspozycji na FVIII (które mogą wpływać na częstość zdarzeń) jak również sposób prezentacji danych wskazany powyżej wnioskowanie w oparciu o tak zestawione dane jest ograniczone.

## Wyniki analizy efektywności klinicznej

### Analiza efektywności klinicznej Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej, u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii typu A

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa eksperymentalne badania kliniczne III fazy *(CONTINUATION, PROPEL),* oceniające zastosowanie produktu leczniczego Adynovi® jako profilaktyki **spersonalizowanej** wśród pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A. Do badania ***CONTINUATION*** włączono pacjentów w wieku ≤ 75 roku życia, przy czym wyniki dotyczące skuteczności zaprezentowano w podziale na grupy wiekowe uwzględniając chorych w wieku od 12 do 17 lat. Kryteria włączenia do badania ***PROPEL*** uwzględniały pacjentów w wieku ≥12 lat, przy czym odmiennie do badania ***CONTINUATION*** autorzy prac nie dokonali analizy w podgrupach ze względu na wiek chorych. Okres obserwacji w badaniu *CONTINUATION* wynosił 2,2 lata, natomiast w próbie klinicznej *PROPEL* pierwsze 6 miesięcy leczenia stanowiło faza dostosowywania dawki, podczas gdy kolejne 6 miesięcy faza właściwa leczenia. Warto podkreślić, iż zaprezentowane w badaniu *PROPEL* wyniki dotyczące rocznego wskaźnika krwawień oszacowane zostały w oparciu o dane zbierane w kolejnych 6 miesiącach stosowania Adynovi® (6-12 miesięcy trwania badania).

W wyniku przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji chorych w wieku 12-17 lat (*CONTINUATION*) oraz w wieku co najmniej 12 lat (*PROPE*L) z ciężką postacią choroby wykazano, iż:

- Produkt leczniczy Adynovi® charakteryzuje się **wysoką skutecznością kliniczną** zdefiniowaną poprzez **doskonałą lub bardzo dobrą odpowiedź hemostatyczną,** występującą w przypadku aż **89,1%** krwawień w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat (*CONTINUATION*);
- Średnie wartości ABR w populacji pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, z ciężką postacią choroby stosujących profilaktykę spersonalizowaną są wynoszą kolejno: dla krwawień **spontanicznych-** 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82), dla krwawień **dostawowych– 1,62 (95% CI: 0,52; 5,06)** oraz krwawień **ogółem – 2,55 (95% CI: 0,65; 9,95) *(CONTINUATION*), w populacji chorych w wieku co najmniej 12 lat średnia wartość ABR dla krwawień spontanicznych, dostawowych oraz ogółem wynosiła odpowiednio 2,5 (6,6), 2,6 (7,4) oraz 3,6 (7,5) (*PROPEL);***
- Wśród dzieci w wieku od 12 do 17 lat ciężką postacią choroby łączna liczba krwawień ogółem podczas 2,2 letniego okresu obserwacji wynosiła 22, krwawień dostawowych- 6, podczas gdy krwawień spontanicznych – 15*;*
- Odsetek chorych w wieku od 12 do 17 lat, u których nie zaraportowano wystąpienia przypadków krwawienia wynosił 50%, w populacji chorych w wieku co najmniej 12 lat odpowiednio - 42% (95% CI: 29-55) (*PROPEL)*;
- W badaniu *CONTINUATION* średnia dawka Adynovi® na jedną infuzję podana w ramach profilaktyki spersonalizowanej w podgrupie chorych w wieku od 12 do 17 lat wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała, podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* -33 (12,6) IU.kg m.c;
- Zastosowanie Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej było bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie odnotowano przypadków zgonu wśród pacjentów biorących udział w badaniu.
- Odsetek chorych w wieku co najmniej 12 lat których utracono z badania z powodu AE wynosił 0% (*PROPEL*). Odsetek chorych, u których zaraportowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat wynosi 13,3%, podczas gdy w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat – 5,3%. Odsetek chorych u których zaobserwowano wystąpienie jakiegokolwiek AE wynosił 70% oraz 59,6% w zależności od badania (*CONTINUATION, PROPEL*).
- W okresie trwania badania w populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat (*CONTINUATION*) oraz w populacji powyżej 12 lat (*PROPEL*) nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko czynnikowi FVIII.

### Analiza efektywności klinicznej: <u>zestawienie danych</u> dla Adynovi® (profilaktyka spersonalizowana) vs wybrane komparatory (profilaktyka spersonalizowana/standardowa) wśród pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A.

Populację wnioskowaną stanowią dzieci od 12 do 18 roku życia z ciężką hemofilią typu A (wrodzony niedobór FVIII), stosujący Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej. W związku z powyższym zestawienie danych tam gdzie to tylko możliwe ograniczać się będzie do badań prezentujących dane dla wnioskowanej lub zbliżonej (pod względem wieku i stopnia ciężkości choroby) populacji chorych.

Biorąc pod uwagę, iż w przypadku większości komparatorów (Beriate, Immunate, Octanate, NovoEight, Afstyla) nie zidentyfikowano badań dotyczących ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji chorych w wieku od 12 do 18 roku życia z ciężką hemofilią typu A zestawienie danych w ramieniu komparatora oparto o wyniki badań uwzględniających wielkość efektów uzyskanych wyniki zastosowania ww FVIII w ramach profilaktyki standardowej.

#### <u>Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs Beriate®</u>

Szczegółowa analiza prób klinicznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do zestawienia danych dla porównania Adynovi® ( *CONTINUATION)* vs Beriate (*PV study)* wykazała znaczącą heterogeniczność niniejszych prób klinicznych, w zakresie stopnia ciężkości choroby, wcześniejszego leczenia, celu leczenia (profilaktyka i leczenie doraźne łącznie), definicji oraz sposobu przedstawienia poszczególnych punktów końcowych, uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie zestawienia danych dla homogennej populacji pacjentów.

#### <u>Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs Immunate®</u>

W związku z różnym sposobem przedstawienia danych dla ABR (Adynovi® vs Immunate), tj. brakiem komplementarnych danych w ramieniu komparatora, wyrażonego w ujęciu rocznym, w badaniach dla Adynovi® nie przeprowadzono zestawienia danych dla niniejszego punktu końcowego. Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż obie technologie są dobrze tolerowane. Odsetek chorych, u których obserwowano wystąpienie AE oraz SAE w grupie Immunate był niższy niż w grupie Adynovi®, jednakże wyniki te zaraportowano dla istotnie krótszego okresu leczenia, dlatego też wyniki te należy traktować z ostrożnością.

#### <u>Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs Octanate®</u>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań oceniających efektywność kliniczną produktu leczniczego Octanate® w profilaktyce standardowej/ spersonalizowanej w populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 lat (lub zbliżonej) z ciężką postacią hemofilii typu A, stąd niemożliwe było przeprowadzenie zestawienia danych dla tego porównania.

**Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs Advate®**

W oparciu o wyniki zestawienia danych dla porównania **Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka spersonalizowana** wykazano, iż mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem (ABR) dla Adynovi® (*PROPEL*, ramię 1-3%) w populacji wynosi 2,0 (0,0-4,0), podczas gdy mediana (IQR) dla analogicznego wskaźnika zaraportowana dla Advate® w badaniu *Megias Vericat 2019* wynosiła 0 (0,0-2,0) a w próbie klinicznej *Valentino 2012 – 2,0* (IQR:6,9). Warto podkreślić, iż w badaniu *Megias Vericat 2019*, inaczej niż w badaniu *PROPEL* oraz *Valentino 2012* niemal wszyscy chorzy przed zmianą leczenia stosowali cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, oraz dodatkowo, w momencie zmiany leczenia na Advate® na formę spersonalizowaną mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 1,0 Dla przykładu w badaniu *PROPEL* wyjściowo 74% chorych przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, a mediana wskaźnika krwawień ogółem wynosiła w zależności od badania od 5-6 epizodów/rok. Biorąc pod uwagę istotnie różne wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *PROPEL* oraz *Megias Vericat 2019*, wnioskowanie na podstawie uzyskanych w tych badaniach ABR jest istotnie ograniczone. Dla zbliżonych okresów obserwacji, odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) wynosił w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) 42%, podczas gdy w badaniu *Valentino 2012* - 26,5%. Mediana (zakres) rocznego zużycia FVIII wyrażona w IU/ kg m.c. w przypadku zastosowania Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) wynosiła 3453,9 (2678,9-5022,4) IU/kg m.c., podczas gdy w badaniu dla Advate® (*Valentino 2012*) analogicznie mediana (IQR) ta wynosiła - 5197,8 (5005,1) IU/kg. Wyniki porównawczej oceny bezpieczeństwa wskazują, na zbliżoną częstość występowania AE ogółem oraz SAE w podobnym okresie czasu, stąd można wnioskować o porównywalnym profilu bezpieczeństwa terapii.

W oparciu o wyniki zestawienia danych dla porównania **Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa** wykazano, iż mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) ogółem dla Adynovi® *(PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 2,0, podczas gdy mediana dla analogicznego wskaźnika zaraportowana w badaniach dla Advate® wyniosła od 0 do 2,6 epizodu/rok w zależności od badania. Mediana rocznego wskaźnika krwawień dostawowych w badaniu dla Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 0, podczas gdy w badaniach dla Advate® od 0,0 od 1,7 epizodu/rok. W zbliżonych okresach ekspozycji na cz. VIII wynoszących 12 miesięcy odsetek chorych, u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) wynosił w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) 42%, podczas gdy w badaniach dla Advate® wynosił 41% w badaniu *Valentino 2012* oraz 30% w badaniu *Tarantino 2004.* Średnie, roczne zużycie FVIII w przypadku zastosowania Adynovi® (*PROPEL*) w populacji chorych w wieku co najmniej 12 lat wynosiło 3 860,8 IU/kg m.c., podczas gdy w badaniu dla Advate® (*Valentino 2012)* - 5768,2 (1697,4) IU/kg. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż obie porównywane interwencje stanowią dobrze tolerowane opcje terapeutyczne.

**Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs NovoEight®**

W oparciu o wyniki zestawienia danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs NovoEight® profilaktyka standardowa wykazano, iż średni (SD) roczny wskaźnik krwawień ogółem dla Adynovi® w badaniu *PROPEL*, ramię 1-3%, wynosił 3,6 (7,6) epizodu/rok, podczas gdy w badaniach *GUARDIAN 1, GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* wynosił on odpowiednio dla populacji ogółem 6,5, 2,44 oraz 2,62 epizodu/rok. Ponadto, średni (SD roczny wskaźnik krwawień ogółem dla Adynovi® (*CONTINUATION*) w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat wynosi 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95) podczas gdy w badaniach dla NovoEight® (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2 oraz GUARDIAN 7*) analogiczny wskaźnik dla tej samej populacji wynosił odpowiednio: 5,55 (95%CI: 3,35; 9,19) oraz 1,96 (95% CI:1,35; 2,84) oraz 1,93 (95%CI: 0,79; 4,70)). Pomimo, istotnego zróżnicowania w zakresie wielkości średniej wartości ABR w badaniach dla NovoEight® uznano, iż obie interwencje cechują się zbliżoną skutecznością. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż obie interwencje cechuje porównywalny profil bezpieczeństwa.

**Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® vs Afstyla®**

W oparciu o wyniki zestawienia danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Afsyla® profilaktyka standardowa średni (SD) roczny wskaźnik krwawień ogółem w Adynovi® badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosi 3,6 (7,5), podczas gdy w badaniu *Mahlangu 2016* wskaźnik ten wynosi 3,11 (5,05). Ponadto, średni (SD) roczny wskaźnik krwawień spontanicznych w Adynovi® badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosi 2,5 (6,6), podczas gdy w badaniu *Mahlangu 2016* wskaźnik ten wynosi 2,10 (4,76). Mediana rocznego zużycia dla Adynovi® w badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosiło 3453,9 IU/kg m.c. i jest numerycznie niższa niż analogiczne zużycie zaraportowane w badaniu *Mahlangu 2016* dla Afstyla®, które wynosiło 4283 IU/kg m.c. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż odsetki zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniły się znacząco. Podsumowując, można wnioskować iż obie porównywane interwencje cechuje zbliżona skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.

**Wyniki zestawienia danych bez dopasowania dla Adynovi® v Elocta®**

Wyniki zestawienia danych dla porównania **Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka spersonalizowana** wskazują, iż mediana (IQR) rocznego wskaźnika krwawień ogółem dla Adynovi® (*PROPEL*, ramię 1-3%) wynosiła 2,0 (0,0-4,0), podczas gdy w badaniach *A - LONG oraz ASPIRE* wartość ta wynosiła odpowiednio 1,6 (0,0-4,7) oraz 0,7 (0,0-2,7). Warto nadmienić, iż chorzy włączeni do badania *ASPIRE* stanowią grupę chorych uprzednio uczestniczących w badaniu *A-LONG,* którzy w ramach fazy extension kontynuowali skuteczne już leczenie Elocta® przez istotnie dłuższy okres czasu wynoszący kilka lat, co niewątpliwie przełożyło się na wyjątkowo niskie wartości ABR ogółem uzyskane w tym badaniu. W przypadku rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych, dostawowych krwawień spontanicznych oraz krwawień pourazowych zarówno w badaniu P*ROPEL* ramię 1-3%, jak i w badaniach dla Elocta® (*A-LONG, ASPIRE*) mediana ta wynosiła w każdym z badań 0. Porównywane interwencje cechuję zbliżony profil bezpieczeństwa.

Wyniki zestawienia danych dla porównania **Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa wskazują,** iż **m**ediana (IQR) rocznego wskaźnika krwawień ogółem dla Adynovi® (*PROPEL*, ramię 1-3%) wynosiła 2,0 (0,0-4,0) i była niższa niż analogiczna mediana obserwowana w badaniach dla Elocta®, gdzie wynosiła odpowiednio dla badań *A-LONG* oraz *ASPIRE* 3,6 (1,9- 8,4) oraz 2,2 (0,4- 5,1).

Podobnie, w przypadku oceny częstości rocznego ryzyka krwawień spontanicznych oraz dostawowych mediana ABR dla porównania Adynovi® vs Elocta® wynosiła zero w badaniu *PROPEL,* ramię 1-3%, i była niższa niż analogiczna mediana w badaniach dla Elocta®. W badaniach dla Elocta® nie podano danych dotyczących zużycia cz. VIII w skali roku w przeliczeniu na IU/kg mc., co uniemożliwiło zestawienie danych w tym zakresie. Odsetek chorych, u których zaraportowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był nieznacznie wyższy w badaniach dla Elocta® w porównaniu do Adynovi® jednakże biorąc pod uwagę istotne rozbieżności w okresie stosowania cz. VIII w badaniach dla Adynovi® vs Elocta® wnioskowanie na ten temat jest ograniczone.

## Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa wskazują, iż produkt leczniczy Adynovi® cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W sekcji dotyczącej bezpieczeństwa zawartej w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku wskazano, iż działaniami niepożądanymi występującymi w czasie podawania Adynovi®, które występowały często były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka), zaburzenia ze strony układu nerwowego (ból głowy) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka). Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa stosowania Adynovi® obejmującej 234 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dla Adynovi® wskazują, iż czasie ekspozycji wynoszącej średnio 109,69 dni / pacjenta nie odnotowano przypadków zgonów w czasie trwania leczenia. Wystąpienie ciężkiego AE zaraportowano u 24 (10,3%) chorych. Żaden przypadek nie został uznany jako związany z leczeniem. Łącznie, 165 (70,5%) chorych doświadczyło wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w tym 8 przypadków bólu głowy, 2 przypadki nudności oraz po jednym przypadku biegunki oraz zaczerwienienia skóry uznano za związane z zastosowanym Adynovi®. Łączna liczba infuzji zastosowana w badaniach wynosiła 25 724. Częstość występowania AE związanych z infuzją leku wynosiła 2,5%. Ocena immunogenności wskazała, iż żaden z pacjentów nie doświadczył trwałego występowania inhibitora.

## Wnioski

Podsumowując, wyniki analizy efektywności dla populacji dzieci w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii typu A wskazują, iż, produkt leczniczy Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej cechuje się wysoką skutecznością, o czym świadczą niskie roczne wskaźniki krwawień ogółem, krwawień spontanicznych oraz dostawowych oraz wysoki odsetek chorych, którzy nie doświadczyli żadnego krwawienia (*„zero bleeds”*). Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla produktu Adynovi®, wskazała, iż stosowanie Adynovi® jest dobrze tolerowane. W trakcie trwania leczenia nie zaraportowano wystąpienia zgonów jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem rozważanej interwencji jak również nie odnotowano przypadków pojawienia się przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko czynnikowi VIII.

W porównaniu do komparatorów stosowanych w ramach profilaktyki standardowej (a w przypadku Advate® oraz Elocta® również spersonalizowanej), zastosowanie Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji pacjentów w wieku od 12 lat z ciężką postacią choroby cechuje się zbliżoną efektywnością, w zakresie profilaktyki krwawień. Ze względu na rozbieżności w sposobie przedstawienia danych dla punktu końcowego ABR dla porównania Adynovi® vs Immunate® nie zdecydowano się na przeprowadzenie zestawienia danych w niniejszym zakresie, ze względu na odmienny sposób prezentacji danych.

Dla porównania Adynovi® vs Beriate® oraz Octanate® wyciągniecie jakichkolwiek wniosków co do efektywności klinicznej porównywanych interwencji było niemożliwe z uwagi na brak wiarygodnych (prospektywnych) badań po stronie komparatora. Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż wszystkie technologie cechuje dobry profil bezpieczeństwa.

Należy dodatkowo podkreślić, iż profilaktyka spersonalizowana z użyciem FVIII uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta z hemofilią A, uwzględniając zarówno profil farmakokinetyczny chorego jak również fenotyp krwawienia, ale także jego wiek, stan stawów, styl życia oraz aktywność fizyczną. Obecnie z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* profilaktyka zindywidualizowana stanowi najbardziej optymalny sposób postępowania w grupie chorych z ciężką postacią hemofilii typu A [14].

Podsumowując, wprowadzenie produktu leczniczego Adynovi® jako leku dostępnego w ramach „Zapobieganie krwawień u dzieci z hemofilia typu A i B (ICD-10, D66, D67)” w populacji dzieci w wieku od12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii typu A umożliwi pacjentom dostęp do skutecznej formy profilaktyki.

# 1. METODYKA

## 1.1.Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o zasady tworzenia przeglądów systematycznych jak również biorąc pod uwagę obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania") oraz wytyczne AOTMiT [1,2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- *analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [5];*
- *ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.*

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- *Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:*
  - *(P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;*
  - *(I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);*
  - *(C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");*
  - *(O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);*
  - *(S – Study design) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).*

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- *Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:*
  - ***sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;***
  - ***konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;***
  - ***przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;***
  - ***systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.***

- *Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.*
- *Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.*
- *Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.*
- *Analiza jakościowa:*
    - *narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;*
    - *wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).*
- *Analiza ilościowa:*
    - *ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;*
    - *w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);*
- *Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6, 7].*
- *Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.*
- *Wnioski końcowe.*

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2.Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Adynovi® (substancja czynna: rurioktokog alfa pegol) stosowanego w profilaktyce spersonalizowanej (zależnej od parametrów farmakokinetyki) i leczeniu krwawień z wybranymi koncentratami czynnika FVIII (komparatorami) finansowanymi w ramach Programu Lekowego *„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią Ai B”* tj. Beriate®, Immunate®, Octanate® oraz Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®, stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej u pacjentów w wieku od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Ze względu na znikomą ilość danych klinicznych odnoszących się do efektywności klinicznej zastosowania wskazanych jako komparatory FVIII w ramach profilaktyki spersonalizowanej zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia do analizy o badania dla komparatorów prezentujące również wyniki dotyczące ich stosowania w ramach profilaktyki standardowej.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

**Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna**

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|---|---|---|
| **Populacja (wskazanie)** | Dzieci w wieku od ukończenia 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) | Dopuszczono możliwość włączenia badań, w których obok populacji dzieci włączono również populację dorosłych, a wyniki zostały przedstawione łącznie. Podobnie dopuszczono możliwość włączenia badań, w przypadku, gdy obok populacji z ciężką postacią choroby włączono również pacjentów umiarkowaną/łagodną postacią choroby. |
| **Interwencja** | Adynovi®/Adynovate® (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w profilaktyce spersonalizowanej –I rzędowy cel przeglądu<br><br>Dodatkowo: Adynovi®/Adynovate® (rurioktokog alfa pegol, BAX 855) stosowany w profilaktyce standardowej oraz profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu krwawień | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| **Komparatory** | pdFVIII: Beriate®, Immunate®, Octanate®;<br>rFVIII: Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta® stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej*<br>Dodatkowo przedstawiono również dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII w ramach profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia krwawień | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| **Wyniki** | Skuteczność**:<br>• skuteczność hemostatyczna;<br>• częstość krwawień<br>• liczba krwawień<br>• liczba pacjentów z krwawieniami;<br>Dawka FVIII<br>Jakość życia<br>Bezpieczeństwo:<br>• zgony<br>• utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych<br>• zdarzenia niepożądane ogółem<br>• ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem<br>• immunogenność (obecność inhibitora) | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| **Typ badań** | • randomizowane badania kliniczne<br>• prospektywne badania eksperymentalne i obserwacyjne | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| **Status publikacji^** | • Badania, których wyniki zaprezentowane zostały w wersji pełnotekstowej;<br>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

*Obecnie Programu Lekowego nie precyzują rodzaju zastosowaniego sposobu wyznacznia dawki FVIII, podając jedynie zakres dawek w zależności od rodzaju FVIII (SHL, EHL). Zakup cz. FVIII stosowanych w ramach wpomnianego PL odbywa się w drodze procedury przetargowej. Analiza informacji zawartych w specyfikacjach przetargowych dla FVIII daje możliwość optymalizacji leczenia w postaci doboru dawkowania indywidualnie dla każdego chorego (m.in. w oparciu o parametry PK). Stąd biorąc pod uwagę iż wnioskowane wskazanie dla Adynovi® dotyczy zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej to również w przypadku komparatorów poszukiwano danych klinicznych z zakresu ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Jednakże ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych dla personalizacji dawkowania, zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o badania prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII stosowanych jako profilaktyka standardowa; **co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczących skuteczności; ^w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/nowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy, ponadto doniesienia konferencyjne przedstawiające wyniki analizy post hoc/ w podgrupach z wyjątkiem analizy dla populacji docelowej tj. dzieci w wieku od 12 do 18 lat) nie zostaną uwzględnione/opisane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną interwencji i wybranych komparatorów. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [1], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla komparatorów, celem późniejszej próby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

**Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna - komparator**

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|---|---|---|
| **Populacja (wskazanie)** | Dzieci w wieku od ukończenia 12 do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) | Dopuszczono możliwość włączenia badań, w których obok populacji dzieci włączono również populację dorosłych, a wyniki zostały przedstawione łącznie. Podobnie dopuszczono możliwość włączenia badań, w przypadku, gdy obok populacji z ciężką postacią choroby włączono również pacjentów umiarkowaną/łagodną postacią choroby. |
| **Interwencja** | pdFVIII: Beriate®, Immunate®, Octanate®; rFVIII: Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta® stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej* Dodatkowo przedstawiono również dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII w ramach profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia krwawień. | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| **Komparatory** | Brak Jakikolwiek | - |
| **Wyniki** | Skuteczność**: • Skuteczność hemostatyczna; • częstość krwawień • liczba krwawień • liczba pacjentów z krwawieniami <u>Dawka FVIII</u> <u>Jakość życia</u> <u>Bezpieczeństwo:</u> • zgony • utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych • zdarzenia niepożądane ogółem • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem • immunogenność (obecność inhibitora) | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| **Typ badań** | • badania RCT, prospektywne badania kliniczne, prospektywne badania obserwacyjne | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|---|---|---|
| **Status publikacji^** | • Badania, których wyniki opublikowane zostały w formie pełnego teksu publikacji;<br>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

* *Obecnie zapisy Programu Lekowego nie precyzują rodzaju zastosowaniego sposobu wyznacznia dawki FVIII, podając jedynie zakres dawek w zależności od rodzaju FVIII (SHL, EHL). Zakup cz. FVIII stosowanych w ramach wpomnianego PL odbywa się w drodze procedury przetargowej. Analiza informacji zawartych w specyfikacjach przetargowych dla FVIII daje możliwość optymalizacji leczenia w postaci doboru dawkowania indywidualnie dla każdego chorego (m.in. w oparciu o parametry PK). Stąd biorąc pod uwagę iż wnioskowane wskazanie dla Adynovi® dotyczy zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej to również w przypadku komparatorów poszukiwano danych klinicznych z zakresu ich zastosowania w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Jednakże ze względu na ograniczoną ilośc danych klinicznych dla personalizacji dawkowania, zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia o badania prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej FVIII stosowanych jako profilaktyka standardowa; ** co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczących skuteczności; ^przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/nowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy, ponadto doniesienia konferencyjne przedstawiające wyniki analizy post hoc/ w podgrupach, z wyjątkiem analizy dla populacji docelowej (tj. dzieci w wieku od 12 do 18 lat) nie zostaną uwzględnione/opisane

Dodatkowo w ramach przeglądu literatury pod kątem identyfikacji opracowań wtórnych, zdecydowano się przedstawić wyniki opublikowanych w formie pełnotekstowej przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia w zakresie populacji i interwencji.

Ponadto do rozdziałów dodatkowych zostaną włączone badania przedstawiające dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa wyłącznie dla interwencji (Adynovi®), niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- *Analiza efektywności praktycznej (w oparciu o dane RWD), w oparciu o wyniki retrospektywnych analiz dla Adynovi® - uwzględniono jedynie analizy opublikowane w wersji pełnotekstowej;*
- *Poszerzona ocena bezpieczeństwa:*
  *Profil bezpieczeństwa wg ChPL;*
- *informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;*
- *zbiorcze analizy podsumowujące dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa Adynovi®- integrated safety analysis.*

## 1.4.Metody identyfikacji badań

**Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych**

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku".

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- *elektroniczne bazy danych:*
- *Medline przez PubMed;*
- *Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);*
- *EMBASE;*

- *serwisy internetowe:*
- *EMA (European Medicine Agency);*
- *FDA (Food and Drug Administration);*
- *URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);*
- *WHO Uppsala Monitoring Center.*

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 25-26.02.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present"). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z Wnioskodawcą.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

**Selekcja**

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- *wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;*
- *selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.*

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [redacted]

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6, 7].

**Wyszukiwanie i selekcja badań w toku**

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestr badań klinicznych *www.clinicaltrials.gov*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach *www.clinicaltrials.gov* wpisano słowa kluczowe *Adynovi® OR BAX 855* OR *rurioctocog alfa pegol*.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 15 pozycji, z których 4 badania zostały zakończone i spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Wyniki tych badań uwzględnione zostaną w ramach niniejszej analizy.

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące czterech badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną Adynovi®, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w ramach analizy głównej.

**Tabela 3. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych**

| Identyfikator badania | Tytuł badania | Populacja | Interwencja | Metodyka | Status |
|---|---|---|---|---|---|
| Study 261302 CONTINUATION | A Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A | Ciężka HA, PTPs, PUPs wiek do 75 lat (N=218) | Profikatyka standardowa: Rurioktokog alfa pegol w dawce 45-80 IU/kg m.c 1-2 x tyg. podanie i.v. Profilaktyka spersonalizowana: Rurioktokog alfa pegol w dawce indywidualnie dobranej | Badanie wieloramienne, kliniczne, otwarte | Zakończone, wyniki na stronie* |
| Study 261303 PROPEL | Phase 3, Prospective, Randomized, Multi-center Clinical Study Comparing the Safety and Efficacy of BAX 855 Following PK-guided Prophylaxis Targeting Two Different FVIII Trough Levels in Subjects With Severe Hemophilia A | Ciężka HA, PTPs, PUPs wiek 12 -65 lat (N=135) | Profilaktyka spersonalizowana: Rurioktokog alfa pegol podawany i.v. w dawce indywidualnie dobranej w zależności od poziomu aktywności cz FVIII | Badanie wieloramienne, kliniczne, otwarte | Zakończone, wyniki na stronie** |
| Study 261204 | A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures | Ciężka HA, PTPs, wiek 12 - 65 lat (N=30) | Profilaktyka okołooperacyjna: Rurioktokog alfa pegol podawany i.v. w dawce indywidualnie dobranej | Badanie wieloramienne, kliniczne, otwarte | Zakończone, wyniki na stronie*** |
| Study 261201 | A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A | Ciężka HA, PTPs, wiek 12 - 65 lat (N=159) | Profilaktyka standardowa: Adynovi® w dawce 45 (±5) IU/kg m.c. BW przez 6 m-cy Leczenie doraźne 10-60 (±5) IU/kg m.c. | Badanie wieloramienne, kliniczne, otwarte | Zakończone, wyniki na stronie**** |

* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01945593?term=adynovi+or+bax+855+or+rurioctocog+alfa+pegol&draw=2&rank=2

** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585960?term=adynovi+OR+BAX+855+OR+rurioctocog+alfa+pegol&draw=2&rank=4

*** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913405?term=adynovi+OR+BAX+855+OR+rurioctocog+alfa+pegol&draw=4&rank=5

**** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01736475?cond=bax+855&draw=2&rank=7

## 1.5.Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- *dane jakościowe:*
- *kryteria włączenia pacjentów do badania;*
- *charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);*
- *przyjęta definicja punktu końcowego;*
- *metoda oceny punktu końcowego;*
- *okres obserwacji;*
- *dane ilościowe:*
- *dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;*
- *dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.*

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 1.6.Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- *wypaczenie selekcji (selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;*
- *wypaczenie przeprowadzenia badania (performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;*
- *wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;*

- *wypaczenie oceny wyników, detekcji (detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;*
- *wypaczenie raportowania wyników (reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);*
- *inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).*

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Jakość badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego oceniono przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [8].

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- *reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);*
- *identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);*
- *prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).*

# 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25.02.2021 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania *(„present").*

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami" dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny *Graf 2020* [19], który dotyczy zastosowania Adynovi® jedynie w ramach profilaktyki standardowej w populacji pacjentów w wieku ≥12 lat. Niemniej jednak zachowując ciągłość założeń (patrz PICOS) zdecydowano o przedstawieniu wyników. Szczegółowa charakterystyka zidentyfikowanego przeglądu została przedstawiona tabelarycznie poniżej.

**Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego – *Graf 2020 [19]***

| Autor | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|---|---|---|
| ***Graf 2020***<br>**Podtyp wg AOTMiT: *IB*** | **Cel**: przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury w celu identyfikacji opublikowanych badań klinicznych III fazy oceniających skuteczność i dawkowanie rekombinowanego czynnika FVIII o wydłużonym okresie półtrwania w profilaktyce hemofilii A.<br><br>**Synteza wyników**: przegląd systematyczny bez metaanalizy<br>Źródła informacji: PubMed, Embase<br>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1966 (PubMed) lub 1968 (Embase) do 21 sierpnia 2020<br>Ocena wg AMSTAR: 10/16 | **Populacja**: pacjenci wcześniej leczeni czynnikiem FVIII w wieku ≥ 12 lat, z ciężką lub umiarkowaną hemofilią typu A.<br>Interwencja/komparatory:<br>Interwencja - Adynovi®/Adynovate (BAX 855) komparator – Afstyla® (single chain FVIII), Elocta® (rFVIIIFc)<br>w badaniu uwzględniono również inne EHL w tym:, N8-GP (Esperoct®; Novo Nordisk) oraz BAY 94-9027 (Jivi®; Bayer)*<br>**w profilaktyce standardowej krwawień**<br>**Metodyka**: randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne, w przeglądzie uwzględniono tylko badania III fazy<br>**Punkty końcowe:** roczny wskaźnik krwawień (ABR), roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR), roczny wskaźnik krwawień dostawowych (jABR) oraz dawka czynnika rFVIII | **Włączone badania**:<br>**Adynovi**: badanie *PROLONG_ATE*<br><br>**Afstyla:** badanie *Mahlangu 2016*<br><br>**Elocta:** badanie *Mahlangu 2014 (A-LONG)*<br><br>**Wyniki:** Średni roczny wskaźnik krwawień w przypadku zastosowania Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej wynosił 3,7, podczas gdy w Afstyla® –3,32. Ponadto sredni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wynosiła dla dla Adynovi® 2,1, podczas gdy w Afstyla®- 2,33.<br><br>W ramieniu Elocta® roczne wskaźniki krawień przedstawiono jedynie w postaci mediany. Mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem dla Adynovi® wynosiła 1,9, podczas gdy dla Elocta®- 1,6. Zarówno dla Adynovi® jak również Elocta® mediana rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych oraz dostawowych wynosiła 0.<br><br>W świetle powyższego można wnioskować, iż oceniane produktu lecznicze stosowane w ramach profilaktyki standardowej krwawień cechują się zbliżoną efektywnością kliniczną w zakresie częstości krwawień oraz podobnym zużyciem. |

| Parametr | Adynovi® | Afstyla® | Elocta® |
|---|---|---|---|
| **ABR,**<br>**mediana (zakres)**<br>**średnia (SD)** | 1,9 (0,0–5,8)<br>3,7 [4,7] | 1,14 (0,0–4,30)<br>3,32 [5,34] | 1,6 (0,0–4,7)<br>bd |
| **sABR**<br>**mediana (zakres)**<br>**średnia (SD)** | 0 (0,0–2,2),<br>2,1 [3,5] | 0,0 (0,0–2,66)<br>2,33 [5,07] | 0,0 (00–2,0)<br>bd |
| **jABR**<br>**mediana (zakres)**<br>**średnia (SD)** | 0,0 (0,0–2,0)<br>1,8 [3,0] | - | 0,0 (0,0–1,7)<br>bd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Dawka FVIII, IU/kg/rok mediana (zakres) średnia (SD)** | 4546<br>- | 4282,9<br>4472,5 (1794,0) | 4050,8<br>4440,8 |

**Wnioski:** Niniejszy przegląd dostarczył podsumowanie danych dotyczących skuteczności produktów rFVIII o wydłużonym okresie półtrwania, dane te wykazały, że produkty rFVIII mogą zapewnić odpowiednią ochronę przed krwawieniem przy podobnym dawkowaniu wśród pacjentów z hemofilią A.

*należy nadmienić, iż nie przedstawiono wyników dla ww produktów z uwagi na fakt, iż nie stanowią one komparatora w ramach niniejszej analizy

# 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Adynovi® **w profilaktyce spersonalizowanej (opartej o parametry farmakokinetyczne)** – I rzędowy cel przeglądu względem wybranych komparatorów tj. Beriate®, Immunate®, Octatane® oraz Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej/ standardowej w wieku od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Ponadto, dodatkowo przedstawiono dane z zakresu efektywności klinicznej Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej jak również okołozabiegowej i leczenia doraźnego krwawień u pacjentów w z ciężką postacią hemofilii A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

**Wyniki wyszukiwania dla Adynovi®**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie cztery poprawnie zaprojektowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do **analizy głównej:**

- *Study 261302 (CONTINUATION) [26], badanie IIIb fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej i leczeniu krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A;*
- *Study 261303 (PROPEL) [27], badanie fazy III porównujące dwa schematy profilaktyki spersonalizowanej (opartej o parametry farmakokinetyczne) przy zastosowaniu produktu leczniczego Adynovi® w zależności od docelowego poziomu aktywności FVIII w populacji chorych z umiarkowanym/wysokim ryzykiem krwawień (wysoki wskaźnik ABR przed leczeniem) w przebiegu ciężkiej postaci hemofilii typu A;*
- *Study 261201 (PROLONG_ATE) [20- 24] badanie II/ III fazy (badanie pilotażowe) oceniające własności farmakokinetyczne, skuteczność bezpieczeństwo stosowania Adynovi® w profilaktyce standardowej i leczeniu doraźnym krwawień wśród uprzednio leczonych pacjentów z ciężką hemofilią typu A*
- *Study 261204 [25], badanie II fazy oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® w profilaktyce okołooperacyjnej w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A*

Dodatkowo w analizie dotyczącej **efektywności praktycznej** przedstawiono wyniki pięciu retrospektywnych analiz pacjentów stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej:

- *Aledort 2020 [30];*
- *Brennan 2002 [29];*
- *Dunn 2018 [28];*
- *Simpson 2020 [31], Yan 2020 [32];*

prezentujące dane z zakresu RWD dla Adynovi® stosowanego w profilaktyce standardowej u pacjentów z hemofilią typu A.

***Wyniki wyszukiwania dla komparatorów***

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną Adynovi® i zdefiniowanych komparatorów. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [1] [1], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji.

[1] tj. w celu przedstawienia porównania, z technologią opcjonalną

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla komparatora zidentyfikowano następujące badania dotyczące efektywności klinicznej wybranych komparatorów spełniające kryteria włączenia:

Próby kliniczne, w których cz. VIII stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej:

- *Advate: Valentino 2012 [10], Megias-Vericat 2019 [2], Mignot Castellano 2018 [1],*
- *Elocta: 2 prospektywne, w tym jedno częściowo randomizowane badanie fazy III A-LONG [24, 25, 28, 29] oraz prospektywne, nierandomizowane badanie fazy III w bez grupy kontrolnej w układzie grup równoległych ASPIRE [26, 27, 28, 29] (extension study do badań A-LONG/A-LONG Kids).*

Badania w których cz. VIII stosowano w ramach profilaktyki standardowej:

- *Beriate: 1 prospektywne badanie obserwacyjne - PV study [1];*
- *Immunate: 1 prospektywne badanie kliniczne III fazy – Klukowska 2020 [44];*
- *Octanate: 1 prospektywne badanie kliniczne – Nemes 2008 [2];*
- *Advate: 8 badań klinicznych, w tym dwa randomizowane badania kliniczne - Valentino 2012 [10], Tarantino 2004 [9] oraz sześć prospektywnych badań obserwacyjnych AHEAD [3-4], PASS EU/USA [6-7], Den Uijl 2009 [8], Megias-Vericat 2019 [2], Mignot Castellano 2018 [1], Zhang 2011 [12-13], Zhao 2021 [14];*
- *NovoEight: 4 prospektywne badania eksperymentalne - GUARDIAN 1 [15, 16, 19, 20] oraz GUARDIAN 7 [21], GUARDIAN 10 [22] oraz wyniki fazy extension do badania GUARDIAN 1 oraz GUARDIAN 3 (włącznie dzieci) - GUARDIAN 2 [18, 19, 20];*
- *Afstyla: 1 prospektywne otwarte badania eksperymentalne - Mahlangu 2016 [23];*
- *Elocta: 2 prospektywne, w tym jedno częściowo randomizowane badanie fazy III A-LONG [24, 25, 28, 29] oraz prospektywne, nierandomizowane badanie fazy III w bez grupy kontrolnej w układzie grup równoległych ASPIRE [26, 27, 28, 29] (extension study do badań A-LONG/A-LONG Kids).*

# 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO ADYNOVI® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 4.1.Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano dwie poprawnie zaprojektowane eksperymentalne próby kliniczne, spełniające kryteria włączenia **dla I rzędowego celu przeglądu:**

- badanie *261302 (CONTINUATION)* [26];
- badanie *261303 (PROPEL)* [27]*;*

oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w profilaktyce spersonalizowanej u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Dodatkowo, zidentyfikowano dwa prospektywne badania kliniczne: pilotażowe badanie *261201 (PROLONG_ATE)* [20,21,22,23,24] oraz badanie *261204* [25] oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego (*PROLONG_ATE*) oraz profilaktyki okołozabiegowej (badanie *261204)* wśród pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A w wieku co najmniej 12 lat.

Ponadto, w badaniu *CONTINUATION* obok kohorty chorych przyjmujących interwencję w ramach profilaktyki spersonalizowanej występowała kohorta chorych stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej.

Do badania włączono pacjentów z ciężką hemofilią typu A (FVIII < 1%), uprzednio leczonych (PTP) w wieku od 12 do 65 lat z wyjątkiem badania *CONTINUATION,* gdzie populację włączona do badania stanowiły zarówno dzieci jak i dorośli chorzy do ukończenia 75 roku życia.

Wszyscy pacjenci przyjmowali Adynovi® (BAX 855, rurioktokog alfa pegol), przy czym część z nich celem profilaktyki krwawień (profilaktyka spersonalizowana: *Badania 261302, 261303*, profilaktyka standardowa: *Badania 261201, 261302* oraz profilaktyka okołozabiegowa: *Badanie 261204*) część celem leczenia doraźnego krwawień *(Badanie 261201*). Do badań *261302* oraz *261204* włączono zarówno chorych, którzy uczestniczyli w badaniu pilotażowym *261201* oraz badaniu *261101.*

W ocenie efektywności klinicznej Adynovi® w pierwszej kolejności uwzględniano dane dostępne w ramach głównych publikacji dla poszczególnych badań. W sytuacji, gdy w ramach analizy wykorzystano dane z innych źródeł niż publikacje główne, zostały one odpowiednio oznaczone.

Krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 5. Charakterystyka badań dla Adynovi®**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Study 261201 [PROLONG_ATE]*** | Badanie eksperymentalne II i III fazy | 138 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP<br>Wiek mediana (zakres): 29 (12-58) lat | Adynovi® oraz Advate *i.v.*<br>Pojedyncza dawka celem określenia parametrów PK<br>---<br><u>Profilaktyka standardowa:</u> Adynovi® w | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, dawka FVIII, jakość życia, |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | dawce 45 (±5) IU/kg m.c. BW przez 6 m-cy<br><br>Leczenie na żądanie: 10-60 (±5) IU/kg m.c. | bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***Study 261302 [CONTINUATION]*** | Badanie eksperymentalne IIIb fazy | 250 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP<br><br>Wiek: mediana (zakres): 20 (1-61) lat | Profilaktyka standardowa: Adynovi® w dawce 45 (±5) IU/kg m.c. BW (pacjenci powyżej 12 lat)<br><br>Profilaktyka spersonalizowana: dostosowane dawki na podstawie PK, celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3% | Częstość krwawień, liczba pacjentów z krwawieniem, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***Study 261204*** | Badanie eksperymentalne II fazy | 22 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP<br><br>Wiek: mediana (zakres): 33 (16-61) lat | Profilaktyka okołooperacyjna: Adynovi® w dawce dobranej indywidulanie w zależności od wielkości parametrów PK | Ocena skuteczności hemostatycznej, dawka FVIII, liczba krwawień, bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***Study 261303 [PROPEL]*** | Badanie eksperymentalne (RCT) III fazy | 116 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP, umiarkowane/wysokie ryzyko krwawień (wysoki ABR przed leczeniem)<br><br>Wiek: mediana (zakres): 29,0 (12-61) vs 30,5 (13-61) lat | Profilaktyka spersonalizowana Dawka dostosowywana w zależności od docelowego poziomu FVIII (1-3% vs 8-12%) | Częstość krwawień, Odsetek pacjentów z zero bleeds, dawka FVIII, bezpieczeństwo, immunogenność |

## 4.2.Profilaktyka długoterminowa

Biorąc pod uwagę wnioskowanie wskazanie dla Adynovi® w pierwszej kolejności poszukiwano badań klinicznych, w których Adynovi® stosowany byłby w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Niemniej jednak w celu ukazania pełnego zakresu danych klinicznych dla produktu klinicznego Adynovi® zdecydowano również o włączeniu badań gdzie Adynovi® stosowano w ramach profilaktyki standardowej i okołozabiegowej.

W ramach badania ***CONTINUATION*** oraz ***PROPEL*** oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej, podczas gdy w próbie klinicznej ***PROLONG_ATE,*** jak również części badania ***CONTINUATION*** oceniano skuteczność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej. Zdecydowano zatem o przedstawieniu wyników z powyższych badań w ramach jednego rozdziału, natomiast wnioskowanie zostało oparte wyłącznie o dane dotyczące profilaktyki spersonalizowanej.

### 4.2.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu ***PROLONG_ATE*** w ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Częstość krwawień w tym roczny wskaźnik krwawień – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Skuteczność hemostatyczna (patrz rozdział – Leczenie doraźne);
- Liczba krwawień (patrz rozdział – Leczenie doraźne);
- Dawka FVIII.

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji PPAS (ang. *per protocol analysis set*), szczegóły dotyczące kryteriów włączenia przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 6. Kryteria włączenia pacjentów do oceny w oparciu o analizę PPAS- *PROLONG_ATE***

| Ramie badania | Leczenie | Opis kryterium | n (%) |
|---|---|---|---|
| **Grupa profilaktyki** | Profilaktyka | Przerwa w podaniu leku nie większa niż 5 dni wystąpiła więcej niż 3 razy w trakcie leczenia | 107 (89,2%) |
| | | Dzienna dawka leku o wielkości poniżej 35IU/kg m.c. wystąpiła w przypadku nie więcej niż 10% infuzji | 116 (96,7%) |
| | | Dzienna dawka leku o wielkości powyżej 55IU/kg m.c. wystąpiła w przypadku nie więcej niż 10% infuzji | 101 (85,8%) |
| | | W przypadku wystąpienia krwawienia nie przeprowadzono dostosowywania dawki leku | 118 (98,3%) |
| | | Wszystkie z powyższych | 118 (98,3%) |
| | Opanowanie krwawienia | Dawka leku zastosowana celem opanowania krwawienia wynosiła:<br>Niewielkie krwawienie - poniżej 5 IU/kg m.c.;<br>Umiarkowane krwawienie: poniżej 10 IU/kg m.c.;<br>Ciężki epizod krwawienia: - poniżej 25 IU/kg m.c. w przypadku nie więcej niż 5 krwawień (łagodnych/umiarkowanych oraz ciężkich liczonych łączenie) | 120 (100%) |

W badaniu ***CONTINUATION*** analizowano następujące punkty końcowe:

- Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, sABR – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Roczny wskaźnik krwawień dostawowych, jABR;
- Roczny wskaźnik krwawień ogółem (wszystkie sABR+jABR);
- Skuteczność hemostatyczna;
- Ilość infuzji by zapobiec krwawieniu;
- Zużycie i częstość podawania FVIII;
- Dawka FVIII

Analizę skuteczności oraz oceny rocznego wskaźnika krwawień (ABR) przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji, która przyjęła co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu ***PROPEL*** w ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Odsetek chorych, u których w drugim półroczu leczenia roczny wskaźnik krwawień wynosił zero (ABR=0) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Estymowany roczny wskaźnik krwawień ogółem (ABR)- liczony w drugim półroczu leczenia;
- Estymowany roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR) - liczony w drugim półroczu leczenia;
- Estymowany roczny wskaźnik spontanicznych krwawień dostawowych (sjABR) - liczony w drugim półroczu leczenia;
- Dawka FVIII.

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji **FAS** (ang. *full set analysis* N = 115), zdefiniowanej jako pacjenci którzy zostali przydzieleni losowo do poszczególnych ramion badania oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę Adynovi®, jak również populacji **PAS** (ang. *per protocol analysis*, N=80), zdefiniowanej

jako populacja chorych, którzy ukończyli drugi (6 miesięczny okres trwania leczenia) oraz nie naruszyli w sposób istotny zapisów protokołu badania.

Definicje ocenianych punktów końcowych w badaniach ***PROLONG_ATE, CONTINUATION*** oraz ***PROPEL*** zamieszczono w Aneksie.

#### 4.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu ***CONTINUATION*** skuteczność hemostatyczną określono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 88,5% krwawień.

Dodatkowo w populacji docelowej, tj. dzieci w wieku 12-17 lat skuteczność hemostatyczną doskonałą/dobrą uzyskano w przypadku 89,1% krwawień.

**Tabela 7. Skuteczność hemostatyczna Adynovi® stosowane w profilaktyce długoterminowej - *CONTINUATION***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) zdarzeń/krwawień |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocena doskonała** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 438 (48,1) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 104 (51,5) |
| **Ocena dobra** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 368 (40,4) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 76 (37,6) |
| **Ocena dostateczna** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 48 (5,3) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 8 (4,0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 4 (0,4) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 1 (0,5) |
| **Brak oceny** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 52 (5,7) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 13 (6,4) |

#### 4.2.1.2. Częstość krwawień

Autorzy próby klinicznej ***PROLONG_ATE*** podali, iż mediana (IQR) ABR ogółem wynosiła 1,9 (IQR: 0,0; 5,8). Mediana ABR dla krwawień dostawowych wynosiła - 0,0 (IQR: 0,0; 2,0), podobnie mediana ABR dla krwawień spontanicznych/nieznanych wynosiła 0,0 (IQR: 0,0; 2,2). Wyniki obejmujące jedynie populację dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką postacią choroby wskazują, iż średni roczny wskaźnik krwawień ogółem wynosił 5,0 (95% CI: 3,2; 7,7).

W badaniu ***CONTINUATION*** w okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,2 lata w podgrupie chorych przyjmujących **profilaktykę standardową** oszacowany roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł średnio 1,20 (95% CI: 0,92; 1,56), dodatkowo roczny wskaźnik krwawień dostawowych oraz ogółem (suma krwawień spontanicznych oraz pourazowych) wynosił odpowiednio średnio 1,23 (95% CI: 0,96; 1,58) oraz

2,23 (95% CI: 1,85; 2,69). Analogicznie w przypadku podgrupy chorych przyjmujących profilaktykę **spersonalizowaną** oszacowany roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł średnio 0,96 (95% CI: 0,54; 1,71), dodatkowo roczny wskaźnik krwawień dostawowych oraz ogółem (suma krwawień spontanicznych oraz pourazowych) wynosił odpowiednio średnio 1,40 (95% CI: 0,91; 2,17) oraz 2,64 (95%CI: 1,70; 4,08).

W populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią zastosowanie Adynovi® jako profilaktyki spersonalizowanej pozwoliło na uzyskanie następujących średnich wartości ABR: dla krwawień spontanicznych – 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82), dla krwawień dostawowych – 1,62 (95%CI: 0,52; 5,06) oraz dla krwawień ogółem – 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95).

W badaniu ***PROPEL*** podano, iż roczny wskaźnik krwawień ogółem dla grupy chorych z wysokim ryzykiem występowania krwawień stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosił 3,6 lub 1,6 odpowiednio dla ramienia z niższą lub wyższą docelową aktywnością FVIII. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy II. Analogicznie ABR dla krwawień dostawowych, spontanicznych oraz pourazowych wynosił odpowiednio 2,6 i 1,1, 2,5 i 0,7 oraz 1,11 i 0,9.

**Tabela 8. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | ABR Średnia (SD) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 3,7 (40,8)<br>1,9 (0,0; 5,8)* |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 23 | 5,0 (95% CI: 3,2; 7,7) |
| ***CONTINUATION**** | PTP, PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 2,23 (95%CI: 1,85; 2,69) |
| | PTP, PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 2,64 (95%CI: 1,70; 4,08) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 23 | 3,15 (2,26; 4,40) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 2,55 (0,65; 9,95) |
| ***PROPEL***** | **PTP, wiek ≥ 12 roku życia** | **Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII** | **Okres: 6-12 m-cy** | **57** | **3,6 (7,5)** |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 53 | 1,6 (3,4) |
| **Krwawienia dostawowe** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 1,8 (34,7)<br>0,0 (0,0; 2,0)* |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 1,23 (95%CI: 0,96; 1,58) |
| | PTP, PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 1,40 (95%CI: 0,91; 2,17) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 23 | 1,80 (1,25; 2,58)1 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 1,62 (0,52; 5,06) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROPEL****** | **PTP, wiek ≥ 12 roku życia** | **Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII** | **Okres: 6-12 m-cy** | **57** | **2,6 (7,4)** |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 53 | 1,1 (2,6) |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 1,20 (95%CI: 0,92; 1,56) |
| | PTP, PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 0,96 (95%CI: 0,54; 1,71) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 23 | 1,77 (95%CI: 1,09; 2,86) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 0,84 (95%CI: 0,12; 5,82) |
| ***PROPEL****** | **PTP, wiek≥ 12 lat** | **Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII** | **Okres: 6-12 m-cy** | **57** | **2,5 (6,6)** |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 53 | 0,7 (1,7) |
| **Krwawienia spontaniczne/nieznane** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 2,1 (3,5)<br>0,0 (0,0; 2,2)* |
| **Krwawienia spontaniczne dostawowe** | | | | | |
| ***PROPEL****** | **PTP, wiek≥ 12 lat** | **Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII** | **Okres: 6-12 m-cy** | **57** | **2,0 (6,4)** |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 53 | 0,5 (1,7) |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***PROPEL****** | **PTP, wiek > 12 roku życia** | **Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII** | **Okres: 6-12 m-cy** | **57** | **1,1 (2,0)** |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 53 | 0,9 (2,6) |

* mediana (Q1; Q3); ** zdefiniowana jako suma krwawień spontanicznych oraz pourazowych; *** liczony w drugiej połowie całego okresu trwania badania (dni od 183 do 364)

#### 4.2.1.3. Liczba krwawień

W badaniu ***PROLONG_ATE*** łącznie doszło do wystąpienia 518 przypadków krwawień. Ze względu na fakt, iż wyniki w badaniu zaraportowano łącznie (dla ramienia profilaktyki oraz leczenia doraźnego) oraz biorąc pod uwagę, istotnie wyższe ryzyko wystąpienia krwawienia u chorych nieotrzymujących FVIII w ramach profilaktyki uznano, iż dane dla tego punktu końcowego przedstawione zostaną w rozdziale leczenie doraźne.

W próbie klinicznej ***CONTINUATION*** podano, iż łączna liczba krwawień ogółem (spontanicznych i pourazowych) w przypadku gdy Adynovi® stosowano w ramach **profilaktyki standardowej** wyniosła 686, z czego

136 przypadków dotyczyło dzieci w wieku od 12 do 17 roku życia. Ponadto, liczba krwawień dostawowych wyniosła 388, w populacji docelowej 73.

W przypadku gdy Adynovi® stosowano w ramach **profilaktyki standardowej** łączna liczba krwawień ogółem wyniosła 103, a krwawień dostawowych wyniosła 58.

W subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat otrzymujących Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej łączna liczba krwawień ogółem wyniosła- 22, krwawień dostawowych- 15, podczas gdy krwawień spontanicznych – 6.

**Tabela 9. Liczba krwawień ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień ogółem** | | | | | |
| ***PROLONG-ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 118 | 518 |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 686 |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 103 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 101 | 361 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 22 |
| **Liczba krwawień spontanicznych** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 372 |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 35 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 101 | 208 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 15 |
| **Liczba krwawień dostawowych** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 186 | 388 |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 58 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 101 | 255 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 6 |
| **Liczba krwawień wymagających leczenia** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 216 | 813 |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 91 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 121 | 484 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 21 |

#### 4.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu ***PROLONG_ATE*** niespełna 60% chorych, w grupie profilaktyki standardowej doświadczyło przerwy pomiędzy krwawieniami wynoszącej co najmniej 5 miesięcy. Wskaźnik *zero bleeds* wyniósł 39,6%. W przypadku

krwawień dostawowych 80% chorych, nie doświadczyło takiego epizodu krwawienia w okresie co najmniej 6 miesięcy. Wskaźnik *zero bleeds* dla krwawień dostawowych wyniósł 57,4%.

W próbie klinicznej ***CONTINUATION*** podano, iż łącznie w grupie chorych stosujących FVIII w ramach profilaktyki standardowej (bez zawężenia na wiek), 158 chorych doświadczyło wystąpienia co najmniej jednego krwawienia. Analiza w podgrupach ze względu na wiek wskazała, iż 27 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej doświadczyło wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia.

W grupie chorych przyjmujących Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji ogółem łącznie 15 chorych doświadczyło wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia. W populacji chorych w wieku od 12 do 17 lat z ciężką postacią choroby, przyjmujących Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej łącznie wśród 3/6 (50%) chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia.

W badaniu ***PROPEL*** pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik *„zero bleeds"* dla krwawień ogółem. (*zero bleeds*). Analiza porównawcza przeprowadzona przez autorów badania wskazała, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych, u których nie odnotowano przypadków krwawień. (wartość p dla porównania p = 0,055). Podobnie w przypadku punktów końcowych obrazujących odsetek chorych, u których w drugim okresie trwania leczenia roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR) wynosił 0 i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zależności od docelowego poziomu aktywności FVIII. Odsetek chorych, u których w drugim okresie trwania roczny wskaźnik krwawień dostawowych (sjABR) wynosił 0 był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych ulokowanych w grupie wysokiej aktywności FVIII w porównaniu do grupy chorych ulokowanych w grupie niższej aktywności FVIII.

**Tabela 10. Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n lub % (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 216 | 158 |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 15 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 121 | 91 |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 3 |
| **Odsetek pacjentów z *„zero bleeds"* ogółem** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 39,6% |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 57 | 42% (95% CI: 29-55) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 58 | 62% (95% CI :49-75)^ |
| **Odsetek pacjentów z *„zero bleeds"* dostawowych** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek > 12 roku życia | Profilaktyka standardowa/leczenie | 6 m-cy | 101 | 57,4% |
| **Odsetek chorych, z *„zero bleeds"* spontanicznych** | | | | | |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 57 | 60% (95% CI :47-72) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 58 | 76% (95% CI: 65-88)^^ |
| **Odsetek chorych, z *„zero bleeds"* spontanicznych, dostawowych** | | | | | |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 57 | 65% (95% CI: 53-77) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | Okres: 6-12 m-cy | 58 | 85% (95% CI:75-95)^^^ |

^ wartość p dla porównania ramion p = 0,055; ^^ wartość p dla porównania ramion p = 0,101; ^^^ wartość p dla porównania ramion p = 0,026

### 4.2.2. Dawka FVIII

W badaniu ***PROLONG_ATE*** mediana dawki Adynovi® stosowanej w ramach profilaktyki standardowej na jedną infuzję wynosiła 44,6 IU/kg m.c. (IQR: 42,6-46,8). W porównaniu do poprzedniego FVIII stosowanego w ramach profilaktyki krwawień odnotowano istotną procentową redukcję częstość podań FVIII wynosząca 26,7% (SD: 27,9). Ponadto, redukcja częstości podań (w porównaniu do wartości sprzed włączenia do badania), wynosząca co najmniej 30% dotyczyła 70,4% pacjentów stosujących Adynovi®. Mediana liczby infuzji Adynovi® na tydzień wynosiła 1,96.

W badaniu ***CONTINUATION*** podano, iż średnia dawka Adynovi® na pojedynczą infuzję w grupie chorych przyjmujących Adynovi® w ramach profilaktyki standardowej wynosiła 51,15 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 1,72. W skali całego roku ilość zużytego leku wynosiła 4564,0 IU/kg masy ciała. W podgrupie chorych w wieku od 12 do 17 lat wartości te wynosiły odpowiednio 51,35 IU/kg m.c., 1,66 oraz 4336,2 (639,2) IU/kg masy ciała.

W badaniu ***CONTINUATION*** podano, iż średnia dawka Adynovi® na pojedynczą infuzję w grupie chorych przyjmujących Adynovi® w ramach **profilaktyki spersonalizowanej** wynosiła 52,14 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 2,11. W skali całego roku średnia ilość zużytego leku wynosiła 4348,8 IU/kg masy ciała. W populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat z ciężką hemofilią średnia dawka Adynovi® na jedną infuzję podawana w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 65,76 IU/kg masy ciała. Średnia częstość podań leku w skali tygodnia wyniosła 2,37. W skali całego roku ilość zużytego leku wynosiła 7890,8 IU/kg masy ciała.

Ponadto autorzy badania ***CONTINUATION*** podali, iż średnia dawka FVIII zużyta celem wyleczenia krwawienia wynosiła 70,622 IU/kgm.c., podczas gdy średnia liczba infuzji FVIII podana celem opanowania krwawienia wynosiła 1,5.

W badaniu ***PROPEL*** podano średnią łączna dawkę FVIII zużytą na rok na kg m.c., która wyniosła w ramieniu o niskiej aktywności FVIII 3860,8 IU/kg m.c., podczas gdy w ramieniu o wysokiej aktywności FVIII – 7478,2 IU/kg m.c. Średnia dawka FVIII na infuzję wynosiła odpowiednio 33 IU/kg m.c oraz 40,3 IU/kg m.c, odpowiednio dla grupy chorych i niższej oraz wyższej aktywności cz VIII.

**Tabela 11. Dawka Adynovi® stosowana w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | Średnia (SD) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dawka na infuzję, IU/kg m.c.** | | | | | |
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 44,6 (42,6-46,8)* |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 215 | 51,15 (8,11) |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 52,14 (17,03) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 30 | 51,35 (8,62) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 65,76 (15,22) |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 33,0 (12,6) |
| | PTP ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 40,3 (14,2) |
| **Skumulowana dawka, IU/kg [tydzień]** | | | | | |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 74 (31,8) |
| | PUP/PTP ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 143,3 (56,2) |
| **Skumulowana dawka, IU/kg [rok]** | | | | | |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 215 | 4564,0 (988,6) |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 5644,4 (2228,9) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 30 | 4336,2 (639,2) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 7890,8 (2023,5) |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 3860,8 (1658) |
| | PUP/PTP ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 7478,2 (2934,5) |
| **Częstość infuzji/ tydzień** | | | | | |
| ***PROLONG-ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 101 | 1,96 (bd)* |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 215 | 1,72 (0,29) |
| | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 25 | 2,11 (0,61) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 30 | 1,66 (0,31) |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 2,37 (0,57) |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 2,3 (0,6) |
| | PTP ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 3,6 (1,2) |
| **Częstość infuzji/ rok** | | | | | |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 117,9 (30,3) |
| | PTP ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 189,7 (61,6) |
| **Dawka FVIII stosowana w leczeniu krwawienia, średnia (SD, IU/kg m.c.)** | | | | | |
| ***CONTINUATION***** | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 70,622 (82,025) |
| **Liczba infuzji FVIII stosowana w leczeniu krwawienia, średnia (SD)** | | | | | |
| ***CONTINUATION***** | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 1,5 (1,69) |

* mediana (przedział międzykwartylowy); ** dane z European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. EMA/467702/2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adynovi-h-c-4195-p46-0081-epar-assessment-report_en.pdf]

### 4.2.3. Jakość życia

W badaniu ***PROLONG_ATE*** jakość życia oceniono przy użyciu specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza HAEMO-SYM oraz skali SF-36. Wyniki dotyczące oceny jakości życia w skali SF-36 przedstawiono poniżej.

**Tabela 12. Jakość życia wg. kwestionariusza SF-36– analiza PPAS- *PROLONG_ATE***

| Badanie | N | PF średnia zmiana (SD) | RP średnia zmiana (SD) | BP średnia zmiana (SD) | GH średnia zmiana (SD) | V średnia zmiana (SD) | SF średnia zmiana (SD) | RE średnia zmiana (SD) | MH średnia zmiana (SD) | PCS średnia zmiana (SD) | MCS średnia zmiana (SD) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG-ATE^*** | 97 | 0,49 (5,27) | 1,31 (7,36) | 2,08 (8,19) | 0,40 (6,43) | -0,38 (7,43) | 0,90 (7,54) | -0,20 (8,46) | 0,09 (7,26) | 1,36 (5,76) | -0,37 (7,38) |

^ dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475)

PF: funkcjonowanie fizyczne, RP: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, BP: dolegliwości bólowe, GH: ogólne poczucie zdrowia, V: witalność, SF: funkcjonowanie społeczne, RE: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; MH: poczucie zdrowia psychicznego; PCS: ogólna komponenta zdrowia fizycznego; MCS: ogólna komponenta zdrowia psychicznego

Zmiana w zakresie fizycznego komponentu ogółem oraz ograniczeń w pełnieniu ról z powodu ograniczeń zdrowia fizycznego w grupie chorych poddanych profilaktyce w porównaniu do grupy poddanej leczeniu doraźnemu była większa niż przyjęta w literaturze minimalna istotna różnica dla SF-36, co może wskazywać na fakt, iż zmiana ta miała charakter istotny klinicznie.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza HAEMO-SYM przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Jakość życia wg. kwestionariusza HAEMO-SYM–*PROLONG_ATE***

| Jakość życia wg HAEMO-SYM | | N | Średnia liczba punktów (SD) |
|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE^*** | Ciężkość krwawień | 82 | -4,17 (17,05) |
| | Odczuwany ból | 82 | -1,22 (12,50) |

^ Dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475)

Wyniki dla kwestionariusza HAEMO-SYM wskazały na nieznaczną poprawę w zakresie ciężkości krwawień oraz odczuwalnego bólu. Łącznie w porównaniu do wartości wyjściowej w grupie chorych poddanych profilaktyce odnotowano poprawę jakości życia.

W ramach analizy typu *exploratory* dokonano również oceny preferencji pacjentów dotyczących zastosowanego leczenia. Oceny dokonano w oparciu o 5 stopniową skalę Likert`a w momencie rozpoczęcia terapii oraz po jej zakończeniu. Analizie tej poddano łącznie 138 pacjentów (analiza ITT).

**Tabela 14. Ocena preferencji leczenia FVIII– analiza PPAS – *PROLONG_ATE***

| Ramie badania/wcześniejsze leczenie | | n/N (%) |
|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE^*** | Wcześniejsza profilaktyka | 83,5% |
| | Wcześniejsze leczenie doraźne | 88,9% |

^ Epstein J., Schwartz E., Abbuehl B., Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: Results from the BAX 855 pivotal trial, Journal of Thrombosis and Haemostasis (2015) 13 SUPPL. 2 (364).

Odsetek chorych, którzy uznali, iż preferują bardziej leczenie Adynovi® (w porównaniu do poprzedniego leczenia innym FVII) był wysoki i wynosił 84,7%.

Analiza w podgrupach w zależności od celu wcześniejszego stosowania FVIII wskazała, iż spośród 85 chorych, którzy wcześniej przyjmowali profilaktykę innym FVIII, wykazała, iż 83,5% pacjentów preferowało profilaktykę z zastosowaniem Adynovi® w porównaniu do wcześniejszego leczenia.

Spośród 18 chorych, poddanych profilaktyce krwawień z zastosowaniem produktu Adynovi®, którzy wcześniej przyjmowali leczenie na żądane 88,9% preferowało Adynovi® w porównaniu do wcześniejszego leczenia.

W próbie klinicznej ***CONTINUATION*** w podgrupie dzieci jakość życia oceniano wg kwestionariusza HAEMO-SYM, SF-36 oraz PedsQL (dla pacjentów w wieku co najmniej 14 lat). Ponadto oceny jakości życia dokonano również w oparciu o kwestionariusz SF-36 oraz PedQL.

### 4.2.4. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu ***PROLONG_ATE*** analizowano następujące punkty końcowe:

- *Zgony;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);*
- *Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem;*
- *Utrata pacjentów z powodu AE;*
- *Immunogenność (wystąpienie inhibitora FVIII);*

W celu oceny bezpieczeństwa analizie poddano dane dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną infuzję FVIII (N=120).

W ramach oceny bezpieczeństwa w próbie klinicznej ***CONTINUATION*** oceniano następujące punkty końcowe:

- *Zgony;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);*
- *Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem;*
- *Zdarzenia niepożądane związane z podaniem Adynovi®;*
- *Utrata pacjentów z powodu AE;*
- *Immunogenność (w tym wystąpienie inhibitora FVIII);*

Analizy bezpieczeństwa dokonano w oparciu o dane dla pacjentów, którzy przyjęci co najmniej jedna infuzję FVIII (N=216).

W badaniu ***PROPEL*** analizowano następujące punkty końcowe:

- *Zgony;*
- *Utrata pacjentów z badania z powodu AE;*
- *Zdarzenia niepożądane ogółem (AE);*
- *Zdarzenia niepożądane związanie z podaniem Adynovi®;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);*
- *Immunogenność (w tym wystąpienie inhibitora FVIII);*

Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, których losowo przydzielono do ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję FVIII (N = 115).

#### 4.2.4.1. Zgony

Zarówno w badaniach ***PROLONG_ATE*** jak również ***PROPEL*** nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonu. W publikacji ***CONTINUATION*** odnotowano jeden przypadek poważnego AE, zakończonego zgonem chorego, w wyniku krwotoku śródczaszkowego po przebytej operacji. Zgon ten nie miał związku z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 15. Zgony u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 120 | 0 (0,0) |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez względu na wiek | Profilaktyka standardowa | 2,2 lata | 216 | 1 (0,5)* |
| | PTP, wiek ≥ 12-17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 0 (0,0) |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana – niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 0 (0,0) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana – wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 0 (0,0) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

#### 4.2.4.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu ***CONTINUATION*** z powodu wystąpienia AE utracono łącznie 5 (2,3%) chorych.

W próbach klinicznych ***PROLONG_ATE*** oraz ***PROPEL*** podano informacje, iż żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu AE.

**Tabela 16. Utrata pacjentów z powodu AE u chorych stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 120 | 0 (0,0) |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez względu na wiek | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 5 (2,3)* |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana – niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 0 (0,0) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana – wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 0 (0,0) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

#### 4.2.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W trakcie trwania badania ***PROLONG_ATE*** u pięciu pacjentów zaraportowano występowanie SAEs. Wszystkie przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W publikacji przedstawiającej wyniki obserwacji ***CONTINUATON*** odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego o charakterze ciężkim wynosił 15,3%. Do najczęściej występujących SAE zaliczono: infekcje i infestacje (18 zdarzeń), urazy (11 przypadków), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia naczyniowe oraz mięśniowo-szkieletowe (po 3 przypadki). Analiza w podgrupach ze względu na wiek chorego wskazała, iż w subpopulacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat odnotowano 5 przypadków SAE. Wszystkie zaraportowane przypadki zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem.

W badaniu ***PROPEL*** łącznie zaraportowano wystąpienie 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych które wystąpiły u 7 chorych (odpowiednio 4 oraz 5 przypadków w każdym z ramion). Były to w ramieniu I badania: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ropień kończyny dolnej, złamanie kości promieniowej. W ramieniu II badania: inhibicja FVIII, złamanie ręki, uraz głowy, uraz wielonarządowy, skaleczenie oraz wystąpienia inhibitora cz. VIII.

**Tabela 17. SAE u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 lata | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 120 | 5 (3,6) |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez względu na wiek | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 33 (15,3)/52 |
| ***CONTINUATION*** | PTP, ≥ 12 -17 lat | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 4 (13,3)/5 |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 lat | Profilaktyka spersonalizowana – niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 3 (5,3*)/4 |
| | | Profilaktyka spersonalizowana – wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 4 (6,9*)/5 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

#### 4.2.4.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania ***PROLONG_ATE*** wskazali, iż łącznie w badaniu u 8 pacjentów zaraportowano 18 przypadków zdarzeń niepożądanych występujących lub nasilających się w trakcie leczenia. Zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń z wyjątkiem przypadków, które zostały uznane za związane z leczeniem została przez badaczy uznana jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem.

W próbie klinicznej ***CONTINUATION*** podano, iż łącznie 174 chorych doświadczyło wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Łączna liczba AE wynosiła 838. Spośród wszystkich analizowanych AE jedynie u 11 pacjentów (20 przypadkach) obserwowane AE zostały uznane jako związane z podaniem Adynovi®. Wszystkie raportowane AE miały łagodny lub umiarkowany charakter. Przeprowadzona analiza w podgrupach ze względu na wiek chorego wskazała, iż w grupie w wieku od 12 do 17 lat zaraportowano łącznie 77 przypadków AE wśród 21 chorych. AE związane z leczeniem Adynovi® wystąpiły u 1 chorego.

W badaniu ***PROPEL*** odnotowano 204 przypadki zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 70 chorych. Częstość występowania AE była zbliżona pomiędzy porównywanymi ramionami badania. Spośród wszystkich przypadków AE, odpowiednio dwa przypadki w ramieniu badania, gdzie utrzymywano niższą docelową aktywność FVIII oraz 2 przypadki w grupie chorych gdzie utrzymywano wyższą docelową aktywność FVIII zostały uznane jako związane z leczeniem.

**Tabela 18. Zdarzenia niepożądane ogółem u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/ N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 120 | 73 (53,3)/171 |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 215 | 174 (80,6)/838 |
| ***CONTINUATION*** | PTP, wiek ≥ 12 -17 roku życia | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 30 | 21 (70)/77 |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek ≥ 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana – niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 34 (59,6)/101 |
| | | Profilaktyka spersonalizowana – wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 36 (62,1)/103 |

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *CONTINUATION* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. AE związane z zastosowanym leczeniem - *CONTINUATION***

| Parametr | n (%)* | Stopień ciężkości |
|---|---|---|
| **Ogółem** | 11 (5,1)/20# | - |
| **Infekcje górnych dróg oddechowych** | 2 (0,9) | Łagodny<br>Umiarkowany |
| **Zapalenie ucha środkowego** | 1 (0,5) | Umiarkowany |
| **Nudności** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Krwioplucie** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Ból głowy** | 1 (0,5) | Umiarkowany |
| **Podwyższony poziom ALAT** | 1 (0,5) | Umiarkowany |
| **Podwyższona liczba eozynofilii** | 2 (0,9) | Łagodny<br>Łagodny |
| **Wzrost HDL** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Obniżona ilość monocytów** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Wykwity na skórze** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Dyslipidemia** | 1 (0,5) | Łagodny |
| **Hiperbilirubinemia** | 1 (0,5) | Umiarkowany |

*eden chory mógł doświadczyć tego samego zdarzenia kilkukrotnie jak również kilka różnych zdarzeń mogło wystąpić u jednego chorego; # liczba zdarzeń

#### 4.2.4.5. Immunogenność

W badaniu rejestracyjnym ***PROLONG_ATE*** nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII.

W próbie klinicznej ***CONTINUATION*** ocena immunogenności stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Autorzy publikacji wskazali, że nie zaraportowano przypadków wystąpienia inhibitora. U jednego pacjenta odnotowano przejściowy, pojedynczy przypadek podwyższenia poziomu przeciwciał powyżej wartości 0,6 j.B/ml w 211 dniu od momentu pierwszej ekspozycji na Adynovi®. Kolejny pomiar dał wynik negatywny, tym samym wykluczając trwałe powikłanie inhibitorem.

W badaniu ***PROPEL*** podano, iż jeden pacjent (1,7%), przyjmujący Adynovi® (ramie wyższej docelowej aktywności FVIII) doświadczył przejściowego podwyższenia miana przeciwciał (0,6 BU) w ósmym tygodniu leczenia, które ustąpiło samoistnie przed zakończeniem badania.

**Tabela 20. Wystąpienie trwałego inhibitora FVIII (miano wynoszące ≥ 0,6 j.B/ml w co najmniej dwóch pomiarach) – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE*** | PTP, wiek ≥ 12 lat | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 m-cy | 120 | 0 (0,0) |
| ***CONTINUATION*** | PTP, bez ograniczeń wiekowych | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana | 2,2 lata | 216 | 0 (0,0) |
| ***CONTINUATION*** | PTP, wiek ≥ 12 -17 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana | 2,2 lata | 6 | 0 (0,0) |
| ***PROPEL*** | PTP, wiek > 12 roku życia | Profilaktyka spersonalizowana – niska aktywność FVIII | 12 m-cy | 57 | 0 (0,0) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana – wysoka aktywność FVIII | 12 m-cy | 58 | 0 (0,0) |

## 4.3.Profilaktyka okołozabiegowa

### 4.3.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu ***261204*** oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności:

- *Skuteczność hemostatyczna – pierwszorzędowy punkt końcowy;*
- *Utrata krwi;*
- *Liczba krwawień;*
- *Dawka FVIII.*

Analiza skuteczności przeprowadzona została w oparciu o analizę FAS (ang. *full set analysis)* tj. liczbę zabiegów chirurgicznych, którym poddano 21 chorych.

Oceny skuteczności hemostatycznej dokonano w badaniu ***261204*** na podstawie czterostopniowej skali. W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki dla analizowanego punktu końcowego. Definicje punktu końcowego przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 21. Skuteczność hemostatyczna, analiza dla populacji FAS – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | N | Rodzaj | Śródoperacyjna | Pooperacyjna | Okołooperacyjna | Całościowa |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Rozległy ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 14 | Doskonała | 14 (100%) | 14 (100%) | 14 (100%) | 14 (100%) |
| **Niewielki inny niż ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 7 | Doskonała | 7 (100%) | 7 (100%) | 7 (100%) | 7 (100%) |
| **Niewielki zabieg chirurgiczny** | 5 | Doskonała<br>Dobra<br>Nie oceniano | 4 (80%)<br>0 (0,0%)<br>1 (20%) | 3 (60%)<br>1 (20%)<br>1 (20%) | 5 (100%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%) | 3 (60%)<br>0 (0,0%)<br>2 (40%) |
| **Łącznie** | 26 | Doskonała<br>Dobra<br>Nie oceniano | 25 (96%)<br>0 (0,0%)<br>1 (4%) | 24 (92%)<br>0 (0,0%)<br>1 (4%) | 26 (100%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%) | 24 (92%)<br>0 (0,0%)<br>2 (8%) |

Skuteczność hemostatyczna w zakresie wszystkich 24 wykonanych zabiegów chirurgicznych została określona jako doskonała. Śródoperacyjna skuteczność hemostatyczna w momencie wypisu pacjenta z sali zabiegowej (utrata krwi ≤10% z przewidywanej utraty krwi typowej dla danej procedury chirurgicznej u pacjentów bez

hemofilii) została określona jako doskonała bez względu na rodzaj procedury chirurgicznej. Pooperacyjna skuteczność hemostatyczna (I dzień po zastosowanym zabiegu chirurgicznym) została również określona jako doskonała z wyjątkiem przypadku chorego poddanego drobnemu (nierozległemu) leczeniu chirurgicznemu, gdzie skuteczność tą określono jako dobrą (łagodne, związane z zabiegiem krwawienie dziąseł 1 dzień po zabiegu z zakresu stomatologii). W momencie wypisu ze szpitala (lub 14 dnia po zabiegu) skuteczność ta została określona jako doskonała, dla wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny.

#### 4.3.1.1. Utrata krwi

W badaniu *261204* analizowano ilość utraconej krwi zarówno w trakcie samego zabiegu jak również bezpośrednio po nim.

**Tabela 22. Utrata krwi, analiza dla populacji FAS– *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | Rozległy zabieg chirurgiczny (n = 21) | | Niewielki zabieg chirurgiczny (N = 5) | Ogółem N = 26 |
|---|---|---|---|---|
| | Ortopedyczny (N = 14) | Inny niż ortopedyczny (N = 7) | | |
| **Śródoperacyjna utrata krwi,** ml | | | | |
| **Rzeczywista,** mediana (zakres)* | 10,0 (0;250) | 4,5 (1;50) | 5,0 (0;50) | 10,0 (0;250) |
| **Oczekiwana średnia,** mediana (zakres)** | 150,0 (0;500) | 10,0 (2;150) | 5,0 (0;200) | 20,0 (0;500) |
| **Różnica (oczekiwana-rzeczywista),** mediana (zakres) | 125,0 (0;308) | 1,5 (0;100) | 0,0 (−45 ; 195) | 6,0 (−45 ;308) |
| **Max. oczekiwana,** mediana (zakres)** | 300,0 (0;2000) | 20,0 (4;250) | 5,0 (0;200) | 100,0 (0;2000) |
| **Różnica (max. oczekiwana-rzeczywista),** mediana (zakres) | 275,0 (0;1750) | 25,0 (0;200) | 0,0 (−45 ;195) | 100 (−45;1750) |
| **Pooperacyjna utrata krwi***,** ml | | | | |
| **Rzeczywista,** mediana (zakres)* | 750,0 (0;1200) | 1,0 (0;65) | 0,0 (0-4) | 10,0 (0;1200) |
| **Oczekiwana** mediana (zakres)** | 213,5 (0;700) | 1,0 (0;50) | 0,0 (0-200 | 27,5 (0;700) |
| **Różnica (oczekiwana-rzeczywista),** mediana (zakres) | −50,0 (−500 ;295) | 4,0 (−15 ;25) | 0,0 (0;196) | −7,5 (−500-;295) |
| **Max. oczekiwana**, mediana (zakres)** | 450,0 (0;1200) | 2,0 (0;150) | 0,0 (0;200) | 75,0 (0;1200) |
| **Różnica (max. oczekiwana -rzeczywista)** | 100,0 (−15; 595) | 34,0 (0;85) | 0,0 (0;196) | 67.5 (−15; 595) |

* na podstawie objętości krwi drenażu, oraz objętości krwi wchłoniętej w opatrunki/serwety chirurgiczne itp;** szacowana przez chirurga/badacza; *** liczona od momentu ukończenia zabiegu przez kolejne 24 h

Rzeczywista **śródoperacyjna** utrata krwi w przypadku rozległych zabiegów ortopedycznych była znacznie mniejsza niż średnia objętość krwi utraconej raportowana jako typowa dla tego rodzaju zabiegu (różnica median:

125 ml). W przypadku zabiegów rozległych innych niż ortopedyczne oraz zabiegów mniej rozległych rzeczywista śródoperacyjna utrata krwi była porównywalna do średniej utraty obserwowanej dla tego typy zabiegów (różnica median: 1,5 ml)

Rzeczywista **pooperacyjna** utrata krwi w przypadków rozległych zabiegów ortopedycznych była wyższa niż średnia przewidywana objętość krwi utraconej (mediana różnice 50 ml), jednakże niższa niż maksymalna przewidywana objętość (różnica median: 10 ml). Rzeczywista pooperacyjna utrata krwi była podobna do średniej objętości przewidywanej utraty typowej dla rozległych operacji nieortopedycznych (różnica median: 4 ml) oraz mniej rozległych zabiegów.

#### 4.3.1.2. Liczba krwawień

Autorzy próby klinicznej *261204* analizowali również występowanie krwawień. Szczegółowe wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Liczba krwawień – *Badanie 261204***

| Występowanie krwawień | Stopień nasilenia krwawienia | n (%)/N |
|---|---|---|
| **Ogółem** | Łagodny | 3 (60)*/5 |
| | Umiarkowany | 1 (20)*/5 |
| | Ciężki | 1 (20)*/5 |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej *261204* podano, iż łącznie podczas trwania badania odnotowano 5 epizodów krwawienia u 5 chorych. Trzy przypadki miały charakter łagodny, podczas gdy pozostałe dwa odpowiednio umiarkowany i ciężki. Żaden z epizodów krwawienia nie został zakwalifikowany jako krwawienie spontaniczne.

### 4.3.2. Dawka FVIII

W badaniu *Study 261204* oceniano wielkość łącznej dawki interwencji podawanej choremu w całym okresie trwania badania oraz wielkość dawki interwencji podawanej przed właściwym leczeniem chirurgicznym w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia chirurgicznego. Szczegółowe wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 24. Dawka FVIII – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | Rodzaj leczenia chirurgicznego | Mediana (IU/kg m.c.) (zakres) |
|---|---|---|
| **Zużycie Adynovi® podawanego przedoperacyjnie** | **Rozległy ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 64 (51; 99) |
| | **Niewielki inny niż ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 59 (36; 77) |
| | **Niewielki zabieg chirurgiczny** | 52 (39; 70) |
| **Skumulowane zużycie Adynovi® podane w przeliczeniu na jednego pacjenta** | **Rozległy ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 629 (464; 1457) |
| | **Niewielki inny niż ortopedyczny zabieg chirurgiczny** | 489 (296; 738) |
| | **Niewielki zabieg chirurgiczny** | 120 (104; 151) |

Mediana dawki Adynovi® podawanego przedoperacyjnie, w zależności od rodzaju i stopnia skomplikowana interwencji chirurgicznej wyniosła dla rozległego ortopedycznego zabiegu chirurgicznego 64 IU/kg m.c. (zakres: 51-99), dla niewielkiego innego niż ortopedyczny zabiegu chirurgicznego 59 IU/kg m.c. (zakres: 36-77), dla niewielkiego zabiegu chirurgicznego 51 IU/kg m.c. (zakres: 39-70).

Łączna wielkość dawki Adynovi® podana w przeliczeniu na jednego pacjenta, w zależności od rodzaju i stopnia skomplikowana interwencji chirurgicznej wyniosła dla rozległego ortopedycznego zabiegu chirurgicznego 629 IU/kg m.c. (zakres: 464-1457), dla niewielkiego innego niż ortopedyczny zabiegu chirurgicznego 489 IU/kg m.c. (zakres: 296-738), dla niewielkiego zabiegu chirurgicznego 120 IU/kg m.c. (zakres: 104-151).

### 4.3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- *Zgony;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TSEAEs);*
- *Zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem;*
- *Immunogenność (wystąpienie inhibitora FVIII).*

W celu oceny bezpieczeństwa analizie poddano dane dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

#### 4.3.3.1. Zgony

W badaniu *261204* oceniano występowanie zgonów. Szczegółowe wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 25. Zgony – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | n (%)/N |
|---|---|
| **Zgon** | 0 (0)/22 |

Nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu w badaniu.

#### 4.3.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAEs)

Autorzy próby klinicznej *261204* analizowali występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących lub nasilających się w trakcie leczenia (TEAEs). Szczegółowe wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wystąpienie TEAEs – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | n (%)/N |
|---|---|
| **STEAEs** | 2 (9,1)/22 |

W trakcie trwania badania u dwóch pacjentów zaraportowano występowanie sTEAEs. Wszystkie przypadki sTEAEs zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Jeden z nich miał charakter umiarkowany podczas gdy trzy kolejne ciężki.

#### 4.3.3.3. Zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAEs)

W badaniu *261204* oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych występujących lub nasilających się w trakcie leczenia (TEAEs). Szczegółowe wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 27. TEAEs – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | n (%)/N zdarzeń |
|---|---|
| **TEAEs** | 8 (36)/22 |

Łącznie w badaniu u 8 pacjentów zaraportowano 18 TEAEs. Zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń została przez badaczy uznana jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem, wyjątek stanowiły dwa przypadki zostały uznane za związane z leczeniem.

#### 4.3.3.4. Immunogenność

Autorzy próby klinicznej *261204* analizowali również występowanie inhibitora FVIII. Szczegółowe wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wystąpienie inhibitora FVIII – *Badanie 261204***

| Punkt końcowy | n (%)/N zdarzeń |
|---|---|
| **Wystąpienie inhibitora FVIII** | 0 (0)/22 |

Nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII w badaniu.

## 4.4.Leczenie doraźne

### 4.4.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu ***PROLONG_ATE*** w ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- *Częstość krwawień w tym roczny wskaźnik krwawień – pierwszorzędowy punkt końcowy;*
- *Skuteczność hemostatyczna (w tym dawka FVIII celem opanowania krwawienia);*
- *Liczba krwawień.*

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji PPAS, szczegóły dotyczące kryteriów włączenia przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 29. Kryteria włączenia pacjentów do oceny w oparciu o analizę PPAS**

| Ramie badania | Leczenie | Opis kryterium kwalifikacji | n (%) |
|---|---|---|---|
| **Grupa leczenia doraźnego** | Wystąpienie krwawienia | • Dawka Adynovi® zastosowana celem opanowania niewielkiego krwawienia była nie wyższa niż 5 IU/kg m.c.<br>• Dawka Adynovi® zastosowana celem opanowania umiarkowanego krwawienia była nie wyższa niż 10 IU/kg m.c.<br>• Dawka Adynovi® zastosowana celem opanowania rozległego krwawienia była nie wyższa niż 25 IU/kg m.c. | 17 (100) |

#### 4.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego podano zbiorczo dla populacji pacjentów stosujących Adynovi® zarówno w ramach profilaktyki jak i leczenia krwawień (N=118). Zostały one ujęte wyłącznie w niniejszym rozdziale z uwagi na fakt, iż większe ryzyko krwawień występuje w przypadku braku stosowania profilaktyki, stąd oczywiste jest, iż reprezentują one w głównej mierze populację stosującą leczenie doraźne.

**Tabela 30. Skuteczność hemostatyczna Adynovi®, analiza PPAS**

| Skuteczność hemostatyczne | N | N epizodów (ogółem) | Liczba epizodów(%) |
|---|---|---|---|
| **Dobra lub doskonała** | 118 | 518 | 498 (96,1) |

W badaniu ***PROLONG_ATE*** podano, iż skuteczność hemostatyczna wyrażona w czterostopniowej skali w przypadku 96,1% podań została określona jako dobra lub doskonała. W populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat wskaźnik ten wynosił 97% (95% CI; 89; 99).

#### 4.4.1.2. Częstość krwawień

W badaniu ***PROLONG_ATE*** pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena rocznego wskaźnika krwawień w grupie chorych poddanych profilaktyce krwawień w porównaniu do grupy leczonych doraźnie. Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 31. Częstość krwawień: leczenie doraźne Adynovi® - analiza PPAS**

| Rodzaj / umiejscowienie krwawienia | N | ABR mediana (Q1; Q3) | ABR Średnia (SD) |
|---|---|---|---|
| **Ogółem** | 17 | 41,5 (31,7; 51,1) | 40,8 (16,3) |
| **Dostawowe** | 17 | 38,1 (24,5; 44,6) | 34,7 (15,1) |
| **Spontaniczne/nieznane** | 17 | 21,6 (11,2; 33,2) | 26 (19,6) |

Średni roczny wskaźnik krwawień ogółem dla kohorty pacjentów leczonych doraźnie wynosił 40,8. Roczny wskaźnik krwawień dostawowych dla analogicznej kohorty wynosił 34,7, podczas gdy wskaźnik krwawień spontanicznych/ nieznanych wynosił 26.

#### 4.4.1.3. Liczba krwawień

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego podano zbiorczo dla populacji pacjentów stosujących Adynovi® zarówno w ramach profilaktyki standardowej jak i leczenia krwawień (N=118). Zostały one ujęte wyłącznie w niniejszym rozdziale z uwagi na fakt, iż większe ryzyko krwawień występuje w przypadku braku stosowania profilaktyki, stąd oczywiste jest, iż reprezentują one w głównej mierze populację stosującą leczenie doraźne.

Łącznie w badaniu odnotowano 518 epizodów krwawienia. W przypadku wystąpienia epizodu krwawienia pacjentom podawano Adynovi® w dawce (mediana) wynoszącej 30,87 IU/kg m.c (IQR: 21,2-45,2) oraz dawkę utrzymującą hemostazę (podawaną 48 h po zastosowaniu dawki leczniczej) wynoszącą 29,19 IU/kg m.c. (IQR: 22,3-44,0). W przypadku większości pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia, wystarczająca okazała się pojedyncza dawka FVIII.

**Tabela 32. Liczba krwawień/leczenie krwawień Adynovi®, analiza PPAS- *PROLONG-ATE***

| Punkt końcowy | N | N epizodów | % |
|---|---|---|---|
| **Liczba infuzji, podana celem zatrzymania epizodu krwawienia** | 1 infuzja | 518 | 85,5 |
| | 2 infuzje | | 10,4 |
| | Łącznie (1 lub 2) infuzje | | 95,9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Mediana dawki (IQR) /1 infuzję celem zatrzymania epizodu krwawienia,** IU/kg m.c. | Łącznie (bez względu na stopień ciężkości) | 518 | 29,0 (20,0; 39,2) |
| | Łagodne (N=245) | | 25,5 (16,9; 37,6) |
| | Umiarkowane (N=238) | | 30,9 (23,0; 43,1) |
| | Ciężkie (N=35) | | 36,4 (29,0; 44,5) |
| **Średnia liczba infuzji, podana celem zatrzymania krwawienia,** średnia (SD) | Liczba infuzji | 518 | 1,2 (0,7) |

### 4.4.2. Jakość życia

W badaniu ***PROLONG_ATE*** jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariusza SF-36 oraz *HAEMO-SYM.*

**Tabela 33. Jakość życia wg. kwestionariusza SF-36– analiza PPAS**

| Ramię badania | N | PF średnia zmiana (SD) | RP średnia zmiana (SD) | BP średnia zmiana (SD) | GH średnia zmiana (SD) | V średnia zmiana (SD) | SF średnia zmiana (SD) | RE średnia zmiana (SD) | MH średnia zmiana (SD) | PCS średnia zmiana (SD) | MCS średnia zmiana (SD) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Leczenie doraźne^** | 12 | -2,46 (4,29) | -3,67 (9,01) | 0,60 (4,44) | -0,28 (9,04) | 0,26 (9,36) | -3,18 (6,35) | 0,65 (7,92) | -3,29 (7,95) | -1,58 (4,97) | -1,14 (5,03) |

^ dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475)

PF: funkcjonowanie fizyczne, RP: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, BP: dolegliwości bólowe, GH: ogólne poczucie zdrowia, V: witalność, SF: funkcjonowanie społeczne, RE: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; MH: poczucie zdrowia psychicznego; PCS: ogólna komponenta zdrowia fizycznego; MCS: ogólna komponenta zdrowia psychicznego

W zakresie większości ocenianych wskaźników jakości życia z wyjątkiem witalności, dolegliwości bólowych oraz ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych odnotowano nieznaczny spadek liczby punktów w skali SF-36 (pogorszenie jakości życia) po zakończeniu badania w porównaniu do wartości sprzed jego rozpoczęcia. Jednakże biorąc pod uwagę, niewielką próbę chorych poddanych leczeniu doraźnemu wyciągnięcie jednoznacznych wniosków jest ograniczone.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariusza HAEMO-SYM przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34. Jakość życia wg. kwestionariusza HAEMO-SYM–*PROLONG_ATE***

| Jakość życia wg HAEMO-SYM | | N | Średnia liczba punktów (SD) |
|---|---|---|---|
| ***PROLONG_ATE^*** | Ciężkość krwawień | 11 | -4,24 (15,71) |
| | Odczuwany ból | 11 | -0,17 (11,88) |

^ dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475)

Wyniki dla kwestionariusza HAEMO-SYM wskazały na nieznaczną poprawę w zakresie ciężkości krwawień oraz odczuwalnego bólu. Łącznie w porównaniu do wartości wyjściowej w grupie chorych poddanych profilaktyce odnotowano poprawę jakości życia. Ponadto, w ramach analizy typu *exploratory* dokonano również oceny preferencji pacjentów dotyczących zastosowanego leczenia. Oceny dokonano w oparciu o 5 stopniową skalę Likert`a w momencie rozpoczęcia terapii oraz po jej zakończeniu.

**Tabela 35. Ocena preferencji leczenia FVIII– analiza PPAS**

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---|---|
| **Wcześniejsze leczenie doraźne** | (86,7%)^ |

^Epstein J., Schwartz E., Abbuehl B., Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: Results from the BAX 855 pivotal trial, Journal of Thrombosis and Haemostasis (2015) 13 SUPPL. 2 (364).

W grupie chorych, którzy przed podaniem Adynovi® otrzymywali leczenie doraźne aż 86,7% pacjentów preferowało Adynovi® w porównaniu do wcześniej zastosowanego FVIII.

### 4.4.3. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ***PROLONG_ATE*** zostały przedstawione dla populacji chorych otrzymujących Adynovi® w ramach zarówno profilaktyki jak i leczenia krwawień (N= 120). Ocena bezpieczeństwa stosowania Adynovi® znajduje się w rozdziale poświęconym bezpieczeństwu stosowania Adynovi® w ramach profilaktyki długoterminowej.

# 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO BERIATE® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo Beriate P® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji chorych z hemofilią typu A. W wyniku przeszukiwania odnaleziono jedno prospektywne badanie obserwacyjne *PV study [1]* oceniające efektywność produktu leczniczego Beriate P® w ramach profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego krwawień w populacji pacjentów z łagodną do ciężkiej (FVIII < 5 %) hemofilią typu A, uprzednio leczonych (PTP) lub nieleczonych (PUP). Do badania włączono zarówno dzieci i dorosłych, średnia wieku w badaniu wynosiła 23,5 lat (zakres: 0,1- 75,6). Krótką charakterystykę badania *PV study* przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Aneksie.

**Tabela 36. Charakterystyka badań dla Beriate P**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PV study*** | Prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne | 84 | Łagodna do ciężkiej HA, PTP lub PUP<br>Wiek:<br>Średnia (zakres): 23,5 (0,1-75,6) | Profilaktyka standardowa i leczenie doraźne: Beriate P w dawce ustalonej przez lekarza prowadzącego, na podstawie niemieckich wytycznych | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, dawka FVIII, bezpieczeństwo |

## 5.2. Profilaktyka, leczenie doraźne

### 5.2.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *PV study* oceniano zarówno skuteczność hemostatyczną, częstość występowania krwawień oraz dawkę cz. VIII.

Do analizy włączono dane wszystkich pacjentów, którzy otrzymali Beriate P, z wyłączeniem liczby chorych dla których brakowało danych.

#### 5.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *PV* study dane dotyczące poważnych krwawień zostały zaraportowane na 32 wizytach. Podczas 30 wizyt (94%) odnotowano dobrą lub doskonałą odpowiedź na Beriate P. W przypadku pozostałych dwóch wizyt odnotowano umiarkowaną skuteczność. Jeśli chodzi o niewielkie krwawienia, dobrą lub doskonałą odpowiedź na Beriate P zgłoszono w 98,5% wszystkich udokumentowanych wizyt (377 wizyt).

**Tabela 37. Skuteczność hemostatyczna dla Beriate ®- *PV study***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba wizyt | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli, PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne[a] | 43,5 m-cy[c] | 72 | 30 | 94[a] |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne[b] | 43,5 m-cy[c] | 72 | 377 | 98,5 [a] |
| **Odpowiedź hemostatyczna umiarkowana** | | | | | | |
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli, PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 43,5 m-cy[c] | 72 | 2 | 6 |

a) poważne krwawienia; b) drobne/mniejsze krwawienia; c) średnia

#### 5.2.1.2. Częstość krwawień

Średnią liczbę drobnych krwawień autorzy badania *PV study* analizowali dla 72 pacjentów, dla których dane były dostępne. Ogólna liczba epizodów krwawień w badaniu PV study wynosiła 1131.

Średnia liczba drobnych krwawień w ciągu roku wyniosła 5,68 (SD: 7,28), podczas gdy mediana wynosiła 2,98 (zakres 0–42,98). Większość pacjentów doświadczała do sześciu krwawień rocznie. Tylko 23 pacjentów doświadczyło więcej niż sześciu krwawień rocznie, a u 11 pacjentów wystąpiło więcej niż 12 krwawień rocznie. W większości przypadków jedna infuzja była wystarczająca do opanowania epizodu krwawienia (661 epizodów krwawienia).

**Tabela 38. Częstość krwawień dla Beriate - *PV study***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Częstość krwawień | N | n^ |
|---|---|---|---|---|---|
| **Średnia roczna liczba krwawień** | | | | | |
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | brak krwawień | 72 | 8 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >0-1 | 72 | 8 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >1-2 | 72 | 10 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >2-3 | 72 | 9 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >3-4 | 72 | 4 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >4-5 | 72 | 7 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >5-6 | 72 | 3 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >6-8 | 72 | 7 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >8-12 | 72 | 5 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >12 | 72 | 11 |

^krwawienia poważne oraz drobne (ogółem)

**Tabela 39. Liczba infuzji w przypadku zastosowania Beriate - *PV study***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Liczba infuzji | N | Liczba krwawień |
|---|---|---|---|---|---|
| **Średnia roczna liczba krwawień** | | | | | |
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 0 | 72 | 3 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 1 | 72 | 661 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 2 | 72 | 266 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 3 | 72 | 132 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 4 | 72 | 75 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 5 | 72 | 43 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 6-10 | 72 | 83 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 11-20 | 72 | 38 |
| | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >20 | 72 | 10 |

^krwawienia poważne oraz drobne (ogółem)

### 5.2.2. Dawka FVIII

W badaniu *PV study* pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Beriate P zarówno w ramach profilaktyki, jak i leczenia na żądanie. Dane dotyczące częstości dawkowania i stosowanych dawek zostały zaraportowane dla 70 pacjentów. Większość (47,3%) schematów leczenia profilaktycznego obejmowała trzy infuzje tygodniowo; 21,8% schematów obejmowało więcej niż trzy infuzje tygodniowo, a 18,2% dotyczyło dwóch infuzji tygodniowo. Większość pacjentów 24/70 (34,3%) otrzymywała dawkę do 50 IU/kg masy ciała miesięcznie. Dawki z przedziału 201–400 IU/kg masy ciała (2412 4800 IU/kg m.c. rocznie) otrzymywało 18 spośród 70 pacjentów (25.7%). Podobny odsetek pacjentów (19/70, 27.1%) otrzymywał dawkę <400 jm/kg m.c. miesięcznie (4800 IU/kg masy ciała rocznie). Dawki z zakresu 101–200IU/kg m.c. (1212–2 400 IU/kg masy ciała rocznie) i 51–100 IU/kg masy ciała (612–1 200 IU / kg m.c. rocznie) podano tylko kilku pacjentom.

**Tabela 40. Dawka FVIII Beriate - *PV study***

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Parametr | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Miesięczna dawka stosowana w profilaktyce [IU/kg]** | | | | | |
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | ≤50 | 70 | 24 (34,3) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 50-100 | 70 | 6 (8,6) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 101-200 | 70 | 3 (4,3) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 201-400 | 70 | 18 (25,7) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >400 | 70 | 19 (27,1) |
| **Liczba infuzji podczas leczenia profilaktycznego** | | | | | |
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 1 | 70 | 5 (9,1) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 2 | 70 | 10 (18,2) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 1-2 | 70 | 1 (1,8) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 2-3 | 70 | 1 (1,8) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 3 | 70 | 26 (47,3) |
| | | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | >3 | 70 | 12 (21,8) |

### 5.2.3. Bezpieczeństwo

Jedynym punktem końcowym z zakresu bezpieczeństwa zaraportowanym w badaniu *PV study* jest immunogenność. Oceny bezpieczeństwa przeprowadzona została dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu (N=84).

#### 5.2.3.1. Immunogenność

W badaniu *PV study* inhibitor przeciw cz FVIII rozwinął się u dwóch pacjentów. U jednego z nich, uprzednio leczonego czynnikiem VIII (PTP), wystąpił przejściowy inhibitor. Odnotowano niskie miano inhibitora (0,7 BU/ml), który zanikł po zwiększeniu dawki profilaktycznej. U drugiego pacjenta, uprzednio nieleczonego (PUP), odnotowano wysokie miano inhibitora (21 BU/ml; pik 29 BU/ml), który wymagał wdrożenia leczenia tolerancją immunologiczną (ITT), podczas którego miano inhibitora osiągnęło wartość 10 BU/ml. Pacjent otrzymywał ITT przez 3 lata. Wobec braku powodzenia, zostało wdrożone leczenie omijające.

**Tabela 41. Immunogenność dla Beriate - *PV study***

| Wystąpienie inhibitora czynnika FVIII | Populacja | Schemat interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PV study*** | Dzieci i dorośli PTP, PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 43,5 m-cy[a] | 84 | 2 (2,4) |

a) średnia

# 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO IMMUNATE® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo Immunate® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji chorych z hemofilią typu A. W wyniku przeszukiwania odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne ***Nemes 2008*** *[2]* oceniające efektywność produktu leczniczego Immunate® w ramach standardowej profilaktyki długookresowej oraz leczenia doraźnego krwawień w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A (≤1%), uprzednio leczonych (PTP). Do badania włączono zarówno nastolatków jak i dorosłych, mediana wieku w badaniu wynosiła 56 lat (zakres: 12- 63). Krótką charakterystykę badania *Nemes 2008* przedstawiono w tabeli poniżej, podczas gdy szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Aneksie.

**Tabela 42. Charakterystyka badania dla Immunate**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | Prospektywne, otwarte badanie kliniczne | 56 | Ciężka HA, PTP<br>Wiek: mediana (zakres): 21 (12-63)<br>26/56 chorych w wieku 12-18 lat | Profilaktyka standardowa:<br>dawka Immunate 20-40 IU/kg co drugi dzień (możliwa modyfikacja dawki przez badacza)<br>Leczenie doraźne: dawkowanie zgodnie z decyzją badaczy | Częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniem, dawka FVIII, bezpieczeństwo |

## 6.2. Profilaktyka długoterminowa

### 6.2.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Nemes 2008* oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności:

- *Częstość krwawień;*
- *Liczba krwawień;*
- *Liczba pacjentów z krwawieniami;*
- *Dawka FVIII.*

Analizę wyników dotyczących skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną infuzję FVIII.

W badaniu *Nemes 2008* podano, iż mediana liczby krwawień w skali miesiąca wyniosła 0 (zakres 0 do 10).

**Tabela 43. Mediana liczby krwawień w skali miesiąca dla Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Mediana (zakres) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 1 m-c | 49 | 0 (0;10) |

#### 6.2.1.1. Liczba krwawień

W pracy *Nemes 2008* odnotowano łącznie 71 epizody krwawień, które wystąpiły u 22 pacjentów w trakcie nierandomizowanej fazy badania. Spośród 71 krwawień 24 epizody były spowodowane urazami, 32 krwawienia uznano za spontaniczne, natomiast w przypadku 15 epizodów przyczyna pozostała nieznana. Spośród 71 epizodów aż 10 (14%) krwawień odnotowano u jednego pacjenta z artropatią, który wcześniej pozostawał na leczeniu doraźnym. W badaniu nie określano lokalizacji krwawień, wskazano jedynie, że u pacjentów doświadczających kilku krwawień wylew pojawił się w co najmniej jednym stawie. Jedenaście krwawień spontanicznych i cztery o nieznanej etiologii pojawiły się po 49-63 godz. od infuzji.

**Tabela 44. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej- *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień pourazowych** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 24/71 (34)* |
| **Liczba krwawień spontanicznych** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 32/71 (45)* |
| **Liczba krwawień o nieznanej etiologii** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 15/71 (21)* |

a) zakres czasu dla profilaktyki długoterminowej; *obliczono na podstawie dostępnych danych

#### 6.2.1.2. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *Nemes 2008* w okresie stosowania Immunate w ramach profilaktyki krwawienia wystąpiły u 22 (45%) pacjentów. Uwzględniając etiologię zdarzenia, krwawienia spowodowane urazami odnotowano u 13 pacjentów, spontaniczne również u 13 pacjentów, natomiast o nieznanej etiologii u 8 pacjentów.

**Tabela 45. Liczba pacjentów z krwawieniami Immunate – *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 22 (45)* |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 13 (45)* |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 13 (45)* |

a) zakres czasu dla profilaktyki długoterminowej; *obliczono na podstawie dostępnych danych

### 6.2.2. Dawka FVIII

W badaniu *Nemes 2008,* podano, iż mediana dawki miesięcznej przypadającej na 1 pacjenta stosującego profilaktykę preparatem Immunate wynosiła 351 IU/kg (zakres: 204-553 IU/kg).

**Tabela 46. Dawka FVIII dla Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Mediana (zakres) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 0,1-5,2[a] m-ca | 49 | 351 (204; 533) |

a) zakres czasu dla profilaktyki długoterminowej

## 6.3.Profilaktyka okołozabiegowa

Nie odnaleziono danych pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej produktu leczniczego Immunate stosowanego w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z hemofilią typu A. W badaniu *Nemes 2008* raportowano jedynie, że czasie obserwacji u jednego pacjenta konieczne było przeprowadzenie zabiegu stomatologicznego, który wykonano z osłoną leku Immunate (infuzja przed i po zabiegu). Autorzy nie podali jednak wielkości zastosowanej dawki. Substytucja w czasie zabiegu nie była konieczna.

## 6.4.Leczenie doraźne

### 6.4.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Nemes 2008* oceny skuteczności dokonano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- *Skuteczność hemostatyczna;*
- *Częstość krwawień;*
- *Liczba krwawień;*
- *Liczba pacjentów z krwawieniami;*
- *Dawka FVIII.*

Analizy wyników dotyczących skuteczności w zakresie kontroli epizodów krwawienia dokonano w oparciu o dane dla 47/56 chorych.

#### 6.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *Nemes 2008* do oceny skuteczności hemostatycznej leczenia substytucyjnego Immunate w leczeniu doraźnym zastosowano 4-stopniową skalę (CER) oraz skalę opracowaną specjalnie dla potrzeb badania (ES). Ocenę skuteczności hemostatycznej przeprowadzono w odniesieniu do liczby krwawień dostawowych.

Odsetek interwencji z zastosowaniem FVIII Immunate, których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą w skali CER wynosił 96%, natomiast odsetek interwencji z oceną zadowalającą w tej skali wynosił 4%. Nie zaobserwowano braku odpowiedzi.

**Tabela 47. Skuteczność hemostatyczna dla Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N interwencji z daną odpowiedzią / N interwencji ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna doskonała** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 142/505 (28) |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 343/505 (68) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień rozległych** | | | | | |
| **Odpowiedź hemostatyczna zadowalająca** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 21/505 (4) |
| **Brak odpowiedzi na leczeniem** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 0/505 (0) |

Ocena skuteczności hemostatycznej przeprowadzona z wykorzystaniem skali ES wskazuje, że w przypadku 99% interwencji uzyskano ocenę dobrą lub doskonałą, natomiast ocenę zadowalającą odnotowano w 1% przypadków. Nie zaobserwowano braku odpowiedzi.

**Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali ES dla Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N interwencji z daną odpowiedzią/ N interwencji ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna doskonała** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 470/505 (93) |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 30/505 (6) |
| **Odpowiedź hemostatyczna zadowalająca** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 3/505 (0,59) |
| **Brak odpowiedzi na leczeniem** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg lub 50 ED | 47 | 2/505 (0,4) |

#### 6.4.1.2. Liczba krwawień

W pracy *Nemes 2008* u 47 pacjentów włączonych do badania stwierdzono łącznie 623 krwawienia. Zdecydowana większość epizodów określona została jako krwawienia niegroźne (97%), natomiast krwawienia rozległe stanowiły tylko 3% wszystkich epizodów. Nie odnotowano żadnego przypadku krwawienia zagrażającego życiu lub ukrwieniu kończyn dolnych.

W badaniu przedstawiono również dane na temat liczby krwawień z podziałem na lokalizację. Krwawienia dostawowe stanowiły 81% wszystkich krwawień, krwawienia do tkanek miękkich stanowiły w przypadku tkanki mięśniowej 15%, a w przypadku pozostałych 3%. Krwawienia do jam ciała występowały najrzadziej (1%).

Wyniki odnoszące się do skuteczności leczenia doraźnego wskazują, że pojedyncza infuzja Immunate okazała się wystarczająca do opanowania 89% epizodów krwawień, natomiast 7% krwawień wymagało 2 infuzji leku.

**Tabela 49. Liczba krwawień, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | liczba zdarzeń / N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 623/623 (100) |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 604*/623 (97) |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 19*/623 (3) |

*obliczono na postawie dostępnych danych

**Tabela 50. Liczba krwawień z uwzględnieniem ich lokalizacji – Immunate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień do tkanek miękkich mięśni** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 93*/623 (15) |
| **Liczba krwawień do innych tkanek miękkich** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 19*/623 (3) |
| **Liczba krwawień dostawowych** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 505*/623 (81) |
| **Liczba krwawień do jam ciała** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 6*/623 (1) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

**Tabela 51. Liczba krwawień w podziale na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień wymagających 1 infuzji** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 554*/623 (89) |
| **Liczba krwawień wymagających 2 infuzji** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 44*/623 (7) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

#### 6.4.1.3. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *Nemes 2008* krwawienia ogółem odnotowano u 47 (100%) pacjentów.

**Tabela 52. Liczba pacjentów z krwawieniami, Immunate – *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 47 (100)* |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

### 6.4.2. Dawka FVIII

W badaniu *Nemes 2008* raportowano wyłącznie średnią dawkę zużytego czynnika FVIII, nie przedstawiono danych dotyczących liczby infuzji oraz liczby zastosowanych jednostek.

Średnia dawka leku podawana w trakcie epizodu krwawienia wynosiła 29,6 IU/kg. Największej dawki Immunate wymagała terapia krwawień w obrębie jam ciała (średnio 90,4 IU/kg), natomiast dla krwawień dostawowych średnia dawka wynosiła 29,0 IU/kg. W badaniu podano ponadto, że w trakcie wystąpienia epizodu krwawienia konieczne było podanie od 1 do 18 infuzji.

**Tabela 53. Dawka FVIII, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Średnia dawka na krwawienie [IU/kg]** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 29,6 IU/kg |
| **Średnia dawka na krwawienie dostawowe [IU/kg]** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 29,0 IU/kg |
| **Średnia dawka na krwawienie w obrębie jam ciała [IU/kg]** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 90,4 IU/kg |
| **Zakres liczby infuzji** | | | | | |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 47 | 1-18 |

### 6.4.3. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa stosowania Immunate w badaniu *Nemes 2008* oceniano następujące punkty końcowe:

- *Zgony;*
- *Utrata z badania z powodu AE;*
- *Zdarzenia niepożądane ogółem;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane;*
- *Poszczególne zdarzenia niepożądane;*
- *Immunogenność.*

Oceny bezpieczeństwa dokonano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedna infuzję FVIII.

#### 6.4.3.1. Zgony

W badaniu *Nemes 2008* nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu.

**Tabela 54. Zgony, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 0 (0) |

#### 6.4.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE

W badaniu *Nemes 2008* nie stwierdzono przypadków utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

**Tabela 55. Utrata z badania z powodu AE, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 0 (0) |

#### 6.4.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy próby klinicznej *Nemes 2008* podali, iż występowanie działań niepożądanych ogółem (78 zdarzeń) odnotowano u 23 (41%) pacjentów. Tylko w jednym przypadku dotyczącym łagodnego bólu w miejscu wkłucia, stwierdzono prawdopodobny związek z leczeniem.

**Tabela 56. AE ogółem, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 23 (41)/78[a] |
| ***Nemes 2008*** | < 18 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 22 | Bd (bd)/ 34[a] |

a) liczba zdarzeń

#### 6.4.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Nemes 2008* podano, iż spośród wszystkich 78 epizodów 5 zdarzeń określono jako ciężkie, przy czym nie podano liczby pacjentów, których one dotyczyły. W opinii badaczy żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z leczeniem. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych wyróżniono: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, krwawy stolec, złamanie obojczyka, zabieg chirurgiczny, lęk przed ciałem obcym.

Pozostałe zdarzenia niepożądane (tj. inne niż ciężkie) uznano za łagodne (64%) lub umiarkowane (32%). Tylko w jednym przypadku zdarzenie niepożądane oceniono jako poważne (ostry ból zęba trwający 15 min).

**Tabela 57. Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Immunate z uwzględnieniem stopnia ciężkości, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/liczba AE ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa /leczenie | Ciężkie AEs | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 5/78 (6) |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa /leczenie | Inne niż ciężkie AEs | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 73/78 (96)* |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa /leczenie doraźne | Inne niż ciężkie AE w stopniu łagodnym | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 47/73 (64)* |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa /leczenie doraźne | Inne niż ciężkie AE w stopniu umiarkowanym | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 25/73 (34)* |
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa /leczenie doraźne | Inne niż ciężkie AE w stopniu poważnym | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 1/73 (2)* |

#### 6.4.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *Nemes 2008* podali, iż z wyjątkiem wspomnianej już reakcji w miejscu wkłucia, nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem. Nieprawidłowe wyniki badań serologicznych związane z otrzymywaną terapią nie były obserwowane u żadnego pacjenta włączonego do badania.

**Tabela 58. Poszczególne AE, Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Reakcja w miejscu wkłucia** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 1 (1,8) |
| **Nieprawidłowe wyniki badań serologicznych** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 0 (0,0) |

### 6.4.3.6. Immunogenność

W pracy *Nemes 2008* podczas 2 646 dni ekspozycji na Immunate nie stwierdzono wystąpienia inhibitora u żadnego z pacjentów.

**Tabela 59. Immunogenność Immunate - *Nemes 2008***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Nemes 2008*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | >27 tyg. lub 50 ED | 56 | 0 (0) |

# 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO OCTANATE® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Octanate® w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A. Odnaleziono jedną pracę zbiorczą prezentującą wyniki prospektywnego, otwartego badania klinicznego ***Klukowska 2020*** [44] oceniającego efektywność kliniczną produktu leczniczego Octanate® w ramach profilaktyki w populacji dzieci i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią typu A (poziom aktywności cz. VIII ≤2%, uprzednio leczonych (PTP). Średnia wieku pacjentów ujętych w analizie zbiorczej wynosiła 22,2 (zakres: 1-54) lata. Krótką charakterystykę analizy *Klukowska 2020* przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60. Charakterystyka pracy zbiorczej przedstawiającej wyniki prospektywnego badania dla Octanate®**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Klukowska 2020*** | 5 prospektywnych, otwartych badań klinicznych- analiza zbiorcza | 77 | Ciężka HA, umiarkowana HA (≤2%), PTP<br>Wiek: średnia (zakres): 22,2 (1-54) lata | Profilaktyka standardowa: bd odnośnie dawkowania wyjściowego | Skuteczność hemostatyczna (*succes rate*), liczba krwawień, liczba (%) pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII na krwawienie |

## 7.2. Profilaktyka standardowa

## 7.3. Skuteczność kliniczna

W analizie *Klukowska 2020* oceny skuteczności klinicznej dokonano w oparciu o dane dla 77 pacjentów.

### 7.3.1. Skuteczność hemostatyczna

W analizie *Klukowska 2020* podano, iż wśród pacjentów stosujących Octanate® w ramach profilaktyki standardowej odsetek tzw. *sucess rate* wynosił 92,7%.

**Tabela 61. Skuteczność hemostatyczna (sucess rate) – Octanate®- profilaktyka**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | % (95% CI) zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ***Succes rate*** | | | |
| ***Klukowska 2020*** | Dzieci I dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 77 | 92,7 [91,5; 93,9] |

### 7.3.2. Liczba krwawień

W analizie *Klukowska 2020* podano, iż łączna liczba krwawień dla 77 chorych wynosiła 1875.

**Tabela 62. Liczba krwawień – Octanate®- profilaktyka**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Klukowska 2020*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 77 | 1875 |

### 7.3.3. Liczba pacjentów z krwawieniami

W analizie *Klukowska 2020* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod krwawienia wynosił 98,7%.

Ponadto, autorzy podali, iż odsetek krwawień opanowanych w okresie nie dłuższym niż 2 dni wynosił 90,8%.

Średnia dawka cz. VIII na skutecznie opanowane krwawienie (*successful bleeding*) wynosiła 22,84 (8,96) IU/kg.

**Tabela 63. Liczba pacjentów z krwawieniami – Octanate®- profilaktyka**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Klukowska 2020*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 77 | 76 (98,7) |

# 8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO ADVATE® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 11 badań (*AHEAD, ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Negrier 2008, Megias-Vericat 2019, Mignot Castellano 2018, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhang 2011, Zhao 2021)* oceniających efektywność produktu leczniczego Advate® w ramach profilaktyki (spersonalizowanej/ standardowej), okołooperacyjnej (*Negrier 2008*) oraz leczeniu krwawień (*Zhang 2011*) w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym dwa badania to poprawnie zaprojektowane badania randomizowane (*Valentino 2012, Tarantino 2004)*, trzy badania stanowią prospektywne badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej (*Den Ulij 2009, Nergier 2008, Zhao 2011)*, pozostałe zaś to prospektywne badania obserwacyjne.

Do badań włączono zarówno pacjentów z ciężką (HA, FVIII ≤ 1%) lub łagodną do ciężkiej hemofilią typu A (FVIII ≤5%), uprzednio leczonych (PTP) jak i nieleczonych (PUP). We wszystkich badaniach nie zastosowano ograniczeń wiekowych włączając populacje zarówno dzieci i młodzieży jak i pacjentów dorosłych. W badaniach *AHEAD, Mingot-Castellano 2018*, *Tarantino 2004* dokonano analizy w podgrupie, ze względu na wiek.

Wszyscy pacjenci przyjmowali Advate® (oktokog alfa), przy czym część z nich jako profilaktykę spersonalizowaną – *Mingot Castellano 2018*, *Megias-Vericat 2019* oraz *Valentino 2012,* część jako profilaktykę standardową (*Mingot-Castellano 2018, Megias-Vericat 2019, AHEAD, ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021*), a część – leczenia doraźnego krwawień (*ADVATE PASS EU/USA, Den Uijl 2009, Valentino 2012, Zhang 2011*), bądź profilaktyki okołozabiegowej (*Negrier 2008*). Krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono zaś w Aneksie.

**Tabela 64. Charakterystyka badań dla Advate®**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Prospektywne badanie obserwacyjne | 536 | Łagodna do ciężkiej HA, PTP | Profilaktyka standardowa: Advate® i.v. | Skuteczność hemostatyczna częstość krwawień, liczba krwawień, liczba (%) pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo |
| ***ADVATE PASS EU /USA*** | Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej | 521 | Łagodna do ciężkiej HA (≤5%), PTP, MTP lub PUP<br>59% chorych ≥16 roku życia | Profilaktyka standardowa: Advate® i.v. w średniej dawce 29,1 IU/kg i liczbie infuzji 2,8/tydzień<br>Leczenie doraźne: Advate® i.v. | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba (%) pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, bezpieczeństwo |
| ***Den Uijl 2009*** | Prospektywne badanie eksperymentalne | 82 | Łagodna do ciężkiej HA , PTP<br>Mediana wieku<br>chorych na profilaktyce 21 (12-39) | Profilaktyka standardowa: Advate® i.v. w średniej dawce 41 IU/kg/tydzień<br>Leczenie doraźne: Advate® i.v. w dawce 20-40 IU/kg | Częstość krwawień, bezpieczeństwo |
| ***Mingot Castellano 2018*** | Prospektywne badanie obserwacyjne | 36 | ciężka HA, PTP<br>mediana wieku: 22 (7-36)<br>analiza ≤ 15 / > 15 lat | Profilaktyka standardowa: Advate® i.v., większość pacjentów trzy razy na tydzień<br>Profilaktyka spersonalizowana: Advate® i.v., dawka dostosowana na podstawie pomiarów farmakokinetycznych z zastosowaniem myPKFiT | Częstość krwawień, dawka FVIII, |
| ***Megias Vericat 2019*** | Prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne | 21 | ciężka HA, PTP<br>mediana wieku: 33 (IQR: 26,5; 42,5) lat<br>3 pts w wieku od 14-18 lat | Profilaktyka standardowa: Advate® i.v.<br>Profilaktyka spersonalizowana*:<br>* Advate® i.v. w dawce dobranej indywidualnie w zależności od wyników pomiarów farmakokinetycznych | Częstość krwawień, dawka FVIII, |
| ***Nergier 2008*** | Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej | 59 | Umiarkowanie ciężka do ciężkiej HA (≤2%), PTP<br>10% chorych z wieku 12-16 lat | Profilaktyka okołozabiegowa: Advate bolus i.v. w średniej dawce 822-910 IU/kg | Skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, bezpieczeństwo |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Tarantino 2004*** | Część I – badanie kliniczne IIa fazy<br>Część II – randomizowane prospektywne badanie kliniczne | 111 | Umiarkowanie ciężka do ciężkiej HA, PTP<br>Mediana wieku 18 (10-65 lat)<br>Analiza w podgrupie 10-18 lat | Profilaktyka standardowa: Recombinate® i.v. w średniej dawce 50 IU/kg lub Advate® i.v. w dawce 25-40 IU/kg średnio 3-4 razy tygodniowo (w szczególnych przypadkach podawano dawkę większą niż 40 IU/kg) | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, dawka FVIII, bezpieczeństwo |
| ***Valentino 2012*** | Faza I – prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej<br>Faza II – prospektywne badanie randomizowane | 66 | Umiarkowanie ciężka do ciężkiej HA, PTP | Leczenie doraźne (faza I): Advate® i.v.<br>Profilaktyka standardowa (faza II): Advate® i.v. w dawce 20-40 IU/kg średnio co 2 dni<br>Profilaktyka spersonalizowana (faza II): Advate® i.v. w dawce 20-80 IU/kg średnio co 3 dni | ABR, krwawienia, ocena skuteczności hemostatycznej, bezpieczeństwo |
| ***Zhang 2011*** | Prospektywne badane obserwacyjne bez grupy kontrolnej | 58 | Łagodna do ciężkiej HA (≤5%), PTP<br>Średnia wieku: 22 (7-53) | Leczenie doraźne: Advate® i.v. | Skuteczność hemostatyczna, dawka FVIII, bezpieczeństwo |
| ***Zhao 2021*** | Prospektywne badane obserwacyjne bez grupy kontrolnej | 58 | Łagodna do ciężkiej HA (≤5%), PTP<br>Średnia wieku: 22 (7-53) | Leczenie doraźne: Advate® i.v. | Skuteczność hemostatyczna, dawka FVIII, bezpieczeństwo |

## 8.2.Profilaktyka długoterminowa

### 8.2.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Advate® w ramach profilaktyki krwawień oceniano następujące punkty końcowe:

- Skuteczność hemostatyczna (*AHEAD, PASS EU/USA, Tarantino 2004, Zhao 2021*);
- Częstość krwawień (*AHEAD, Den Uijl 2009, Megias Vericat 2019, Mingot-Castellano 2018, PASS EU/USA, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021*);

- Liczba krwawień (*AHEAD, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021*);
- Liczba pacjentów z krwawieniami (*AHEAD; Tarantino 2004, Valentino 2012*);
- Dawka FVIII (*AHEAD, Mingot-Castellano 2018, Megias Vericat 2019, PASS EU/USA, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021*).

W badaniu *PASS EU/USA* wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W badaniu *Valentino 2012* wyniki analizowano metodą ITT – brano pod uwagę pacjentów, którzy odbyli min. 1 wizytę w ramach badania. W badaniu *Zhang 2011* analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Dla pozostałych badań nie podano informacji o metodzie analizy wyników.

#### 8.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące oceny skuteczności hemostatycznej produktu leczniczego Advate przedstawiono w po rejestracyjnym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (*PASS EU/USA*), prospektywnym badaniu obserwacyjnym (*Tarantino 2004*), obserwacyjnym badaniu postmarketingowym (*AHEAD*).

W badaniu *PASS EU/USA* lekarz prowadzący dokonywał oceny skuteczności stosowania profilaktyki w oparciu o 4-stopniową skalę, na podstawie dzienniczków prowadzonych przez pacjentów. W dzienniczkach chorzy odnotowywali informacje na temat infuzji, oceny skuteczności domowej terapii krwawień, danych z historii choroby, ogólnego stanu zdrowia, wcześniejszych doświadczeń z innymi FVIII oraz skuteczności profilaktyki w prewencji krwawień.

W badaniu *PASS EU/USA* (*Oldenburg 2010)* w populacji mieszanej pod względem czynnika zastosowanego w ramach leczenia, odsetek pacjentów, u których skuteczność hemostatyczna Advate oceniona została jako dobra lub doskonała, wynosił 92%. W podgrupie PTP odsetek ten wynosił 93%. Dodatkowo z danych publikowanych na konferencjach (praca *Luu 2008*) wynika, że odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną dobrą lub doskonałą wynosił 97% w populacji łącznej oraz 94% pacjentów z inhibitorem w wywiadzie.

W badaniu *Tarantino 2004* w ocenie uwzględniano liczbę infuzji niezbędną do ustąpienia krwawienia oraz ustąpienia bólu i ogólnych objawów krwawienia w czasie 8 godzin od infuzji. Oceny dokonywał pacjent dla krwawień, których terapia odbywała się w domu, lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu. Brak odpowiedzi stwierdzono u jednego pacjenta z pourazowym krwawieniem dostawowym. Przyczyna braku odpowiedzi nie została wyjaśniona.

W badaniu *AHEAD* oceny skuteczności hemostatycznej dokonywał badacz w oparciu o 4-stopniowa skalę. Odsetek pacjentów z oceną doskonałą wyniósł 68%, natomiast odsetek pacjentów z oceną doskonałą lub dobrą 93%. Nie odnotowano przypadków braku skuteczności.

W badaniu obserwacyjnym *Zhao 2021* odsetek chorych, z doskonałą oraz dobrą odpowiedzią wyniósł odpowiednio 61,1% oraz 33,3%.

**Tabela 65. Skuteczność hemostatyczna – Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocena doskonała/dobra** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 86 (439/510) |
| **Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną doskonałą/dobrą** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP lub PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 268 | 260 (97) |
| **Odsetek pacjentów z oceną doskonałą** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 70 (68) |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | (61,1) |
| **Odsetek pacjentów wyłącznie z oceną doskonałą/dobrą** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | ≥ 6 m-cy | 235 | 219 (93) |
| | Dzieci i dorośli, PUP lub PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 276 | 254 (92) |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 96/108 (93) |
| **Odsetek pacjentów z oceną dobrą** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 26 (25) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | (33,3) |
| **Odsetek pacjentów z oceną dostateczną** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 2/108 (2) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 12 (61/510) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | (2,8) |
| **Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi** | | | | | |
| ***AHEAD*** | PTP, 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 0/108 (0) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | <1 (1/510) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | (0,0) |
| **Odsetek pacjentów z brakiem oceny** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 5/108 (5) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | (2,8) |

**Tabela 66. Liczba krwawień w podziale ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce - *Tarantino 2004***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń / N zdarzeń ogółem (odsetek) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień wymagających 1 infuzji** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 411/510 (81%) |
| **Liczba krwawień wymagających 2 infuzji** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 62/510 (12%) |
| **Liczba krwawień wymagających 3 infuzji** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 15/510 (3%) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień wymagających min. 4 infuzji** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 22/510 (4%) |

### 8.2.1.2. Częstość krwawień

Wartości odnoszące się do rocznego wskaźnika krwawień ogółem obserwowane w zidentyfikowanych badaniach były zróżnicowane. W grupie stosującej profilaktykę standardową Advate® mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem wynosiła od 0 (*AHEAD, Zhao 2021*) do 2,6 (*PASS EU/USA*). W grupie stosującej profilaktykę spersonalizowaną średni roczny wskaźnik krwawień ogółem wynosił w zależności do badania 1,5 epizodu/rok (*Mingot-Castellano 2018)* oraz 1,9 epizodu/ rok *(Valentino 2012).*

**Tabela 67. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | ABR Mediana (zakres) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem/rok** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 lat | 79 | 0 (0-15,9)<br>2,0 (3,1)[b] |
| | Dzieci w wieku od 12 do 17 lat, PTP | | 6 lat | 23 | 1.0 (0.0- 15.9)<br>2.7 (3.7)[b] |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli PUP + PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 286 | 2,6 (bd) |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | Bd | 2,6 (bd) |
| ***Tarantino 2004*** | Wiek 10-18 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 52 | 7,3 (0,0-46,6)[c] |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 107 | 6,3 (0,0-46,6)[c] |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 1,0 (3,5)[f]<br>1,6 (1,2)[b] |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 2,0 (6,9)[f]<br>1,9 (1,1)[b] |
| ***Megias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 21 | 1 (0-1)[f] |
| ***Megias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 21 | 0 (0-2)[f] |
| ***Mingot-Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 35 | 2,2 (2,2)[b] |
| ***Mingot-Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 35 | 1,5 (1,9)[b] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 0,0 (0,0-22,1)<br>2,5 (4,5)[b] |
| **Krwawienia dostawowe/rok** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 4 lata | 715 | 1,0 (bd) |
| | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 406 | 1,0 (0-28)<br>2,4 (3,87)[b] |
| ***Megias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 21 | 0 (0-1)[f] |
| ***Megias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 21 | 0 (0-1)[f] |
| ***Mngnot-Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 35 | 1,3 (1,7)[b] |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Mingnot-Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 35 | 0,7 (1,1)[b] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 0,0 (0,0-22,1)<br>1,9 (3,9)[b] |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | Wiek 10-18 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 30 | 6,1 (0,0-25,4)[c] |
| ***Tarantino 2004*** | Wiek >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 56 | 4,7 (0,0-25,4)[c] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 0,0 (0,0-17,7)<br>1,3 (2,8)[b] |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | Wiek 10-18 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 22 | 4,1 (0,0-26,1)[c] |
| ***Tarantino 2004*** | Wiek >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 46 | 4,1 (0,0-26,1)[c] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 0,0 (0,0-6,7)<br>0,5 (1,5)[b] |

a) wynik pochodzi z publikacji Khair 2018; b) średnia (SD); c) średnia (zakres); d) dane w podgrupie leczonej profilaktycznie przez cały okres badania; e) okres obserwacji dla całej populacji pacjentów (leczonych profilaktycznie, doraźnie oraz w innych schematach); f) mediana (zakres międzykwartylowy); g) pacjenci leczeni standardową profilaktyką stanowili podgrupę pacjentów leczonych profilaktycznie; g) dane dla populacji z ciężką postacią (FVIII<1%)

W badaniu *Den Uijl 2009* w trakcie stosowania profilaktyki innymi czynnikami niż Advate® mediana częstości krwawień dostawowych wynosiła 1,4 epizodu/rok. Natomiast po zmianie dotychczas stosowanego produktu leczniczego na Advate® mediana liczby krwawień dostawowych u tych pacjentów była równa 1,7 epizodu/rok. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

**Tabela 68. Porównanie częstości krwawień dostawowych przed i po zastosowaniu Advate® w profilaktyce standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Grupa Advate Mediana (IQR) | N | Grupa kontrolna Mediana (IQR) | Wartość p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Den Uijl 2009*** | >12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 54 | 1,7 (0,7; 4,4) | 54 | 1,4 (0; 4,8) | 0,69 |

### 8.2.1.3. Liczba krwawień

Wśród pacjentów badania *AHEAD* odnotowano 403 przypadki krwawień. W badaniu *Tarantino 2004* ogółem odnotowano 510 przypadków krwawień, z czego 274 w fazie II oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Advate®. W badaniu *Valentino 2012* w ramieniu profilaktyki standardowej odnotowano 104 krwawienia, podczas gdy w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 144.

**Tabela 69. Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 403 |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Bd | 111 | 510* |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 104 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 141 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 72 |

* liczba krwawień odnotowanych w trakcie całego badania, w tym w fazie randomizowanej w jednym ramieniu stosowano Recombinate.

Ze względu na etiologię największy odsetek krwawień stanowiły krwawienia pourazowe; odpowiednio 45% i 43% oraz 52,8% w badaniu *Tarantino 2004, AHEAD oraz Zhao 2021*. Krwawienia spontaniczne stanowiły odpowiednio 32% i 37% oraz 20,8%.

**Tabela 70. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/Liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień pourazowych** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 150/351[a] (43%) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 228/510 (45%) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 38/72 (52,8) |
| **Liczba krwawień spontanicznych** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 128/351[a] (37%) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 162/510 (32%) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 15/72 (20,8) |
| **Liczba krwawień o niezidentyfikowanej (nieznanej) etiologii** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 73/351[a] (21%) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 120/510 (23%) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 19/72 (26,4) |
| **Liczba krwawień o nieokreślonej etiologii (brak danych)** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 52[a] |

a) 351 to liczba krwawień dla których określono etiologię (razem wystąpiło 403 krwawienia);

W badaniu *Tarantino 2004* przedstawiono dane dotyczące lokalizacji krwawień. Największy odsetek, 51%, stanowiły krwawienia dostawowe, a następnie domięśniowe (31%). Krwawienia do innych lokalizacji stanowiły 18% krwawień.

**Tabela 71. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce długoterminowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/Liczba zdarzeń ogółem (odsetek zdarzeń) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień domięśniowych** | | | | | |
| Tarantino 2004 | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 120/390 (31%) |
| Liczba krwawień dostawowych | | | | | |
| Tarantino 2004 | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 111 | 200/390 (51%) |

#### 8.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia podczas stosowania produktu leczniczego Advate® w profilaktyce standardowej wyniosły 47-70% (*AHEAD, Tarantino 2004).*

Analogiczny odsetek dla chorych przyjmujących Advate® w ramach profilaktyki spersonalizowanej przez okres 12 miesięcy wynosił 71% (*Valentino 2012*).

**Tabela 72. Liczba (%) pacjentów, których wystąpiły krwawienia - Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 lat | 79 | 37/79 (47) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 107 | 75/107 (70) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 19/ 32 (59) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 25/34 (71) |

**Tabela 73. Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły krwawienia *„zero bleeds”*-Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 lat | 79 | 42/79 (53) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 13/ 32 (61) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 9/34 (29) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 107 | 32/107 (30) |

### 8.2.2. Dawka FVIII

Mediana dawki na infuzję w przypadku, gdy Advate® przyjmowano w ramach profilaktyki standardowej wahała się
w granicach 30,7 do 31,4 IU/kg m.c. W badaniu *PASS EU/USA* średnia dawka na infuzję wyniosła 29,1 IU/kg.

Mediana dawki na infuzję w przypadku, gdy Advate® przyjmowano w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosiła 43,0 IU/kg.

**Tabela 74. Dawka FVIII – Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Wielkość dawki [IU/kg]/infuzję** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 291 | 29,1 (bd)[a] |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 107 | 30,7 (9,4–110,7)[b] |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli; PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 31,4 (11,8–80,9)[b] |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli; PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 43,0 (13-107,1)[b] |
| **Dawka na krwawienie [IU/kg]** | | | | | |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 75 | 34,5 (bd) |
| **Wielkość dawki FVIII [IU/kg]** | | | | | |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli; PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 32 | 5768,2 (1697,4)[b]/rok |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 34 | 5197,8 (5005,1)[b]/rok |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 5,9 (3-6,3)[b] m-cy | 72 | 2341,1 |
| **Zużycie całkowite [IU]** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 266 792 (155 142)[a]/rok /244 510 (17 121-695 850)[b] |
| ***Mingot Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 35 | 199 466 (103 670)[b] |
| ***Mingot Castellano 2018*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 35 | 198 784 (110 387)[b] |
| ***Margias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 21 | 193 612 (167 4723-250 848) |
| ***Margias Vericat 2019*** | Młodzież i dorośli, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 12 m-cy | 21 | 185 157 (136432-253485)[f] |
| **Liczba infuzji** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 108 | 181,3 (53,4)[a] / 182,6 (8,6–364,7)[b]/rok |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 5,9 (3-6,3)[b] m-cy | 72 | 90 (bd)[b] |
| **Liczba infuzji na tydzień** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Profilaktyka standardowa | 12 m-cy | 291 | 2,8 (bd)[a] |
| **Liczba infuzji podana celem zatrzymania krwawienia** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 68 | 2.2 (2,4)[a] 1,0 (0-19)[b] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 1,0 (0,0-6,0)[b] |
| **Dawka całkowita celem opanowania krwawienia** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 68 | 3497 (4562)[a] 2000 (0-42 000)[b] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 61 | 38,4 (20,8-160,0)[b] |

a) średnia (SD); b) mediana (zakres) c) średnia (zakres); d) FU dla całej populacji pacjentów (leczonych profilaktycznie, doraźnie oraz w innych schematach); e) mediana (IQR); f) wynik określony na podstawie danych dla 105 pacjentów;

W badaniu *Den Uijl 2009* u 54 pacjentów stosujących profilaktykę standardową przed rozpoczęciem stosowania leczenia Advate® konsumpcja czynnika VIII wynosiła 2252 IU/kg/rok, natomiast po przejściu na Advate® 2434 IU/kg/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie
(p = 0,47).

**Tabela 75. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę standardową w okresie przed i po zastosowaniu Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Grupa kontrolna Mediana (IQR) [IU/kg/rok] | N | Grupa Advate Mediana (IQR) [IU/kg/rok] | Wartość p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Den Uijl 2009*** | >12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 5 lat | 54 | 2434 (1687; 2949) | 54 | 2252 (1657; 2813) | 0,47 |

## 8.3.Profilaktyka okołozabiegowa

### 8.3.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności produktu leczniczego Advate® w profilaktyce okołozabiegowej oceniano następujące punkty końcowe:

- Skuteczność hemostatyczna (*PASS EU/USA, Negrier 2008*);
- Utrata krwi podczas zabiegu (*Negrier 2008*);
- Liczba krwawień (*Negrier 2008*);
- Dawka FVIII (*Negrier 2008*).

W badaniu *PASS EU/USA* analizowano wyniki w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Brak jest informacji o metodzie analizy wyników dla pozostałych badań.

#### 8.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *Negrier 2008* ocena skuteczności produktu leczniczego Advate® została przeprowadzona w 3 punktach czasowych: okołooperacyjnie, pooperacyjnie w trakcie usuwania drenu oraz pooperacyjnie w momencie wypisu ze szpitala. Oceny dokonano za pomocą 4-stopniowej skali. W ocenie skuteczności okołooperacyjnej uwzględniano utratę krwi oraz odpowiedź hemostatyczną. Ocena pooperacyjna obejmowała: dobowe wahania poziomu FVIII przed i po wlewie, w przypadku wlewu ciągłego również obliczano klirens rFVIII, przy hospitalizacji > 24 godziny - dobowy czynnik koagulacji oraz odpowiedź hemostatyczną. Ocena skuteczności w momencie usuwania drenu (jeśli taka procedura była konieczna) dokonywana była przez zespół operacyjny, natomiast ocenę w momencie wypisu ze szpitala przeprowadzał badacz. W badaniu *Negrier 2008*, dokonano oceny skuteczności profilaktyki około- i pooperacyjnej w oparciu o odpowiedź hemostatyczną. W pracy *PASS EU/USA* zastosowano 4-stopniową skalę oceniającą ogólną skuteczność interwencji.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach skuteczność profilaktyki okołozabiegowej została oceniona jako dobra lub doskonała w 100% przypadków. Skuteczność profilaktyki pooperacyjnej (ocena w momencie usunięcia drenu) została oceniona jako doskonała lub dobra w 88-100% przypadków. Ocenę dostateczną przyznawano na 9% procedur (wszyscy pacjenci) oraz 12% (pacjenci leczeni Advate® w bolusie).

**Tabela 76. Skuteczność hemostatyczna – Advate® stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | Odsetek zdarzeń (N interwencji z daną oceną/liczba interwencji ogółem) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | PTP + PUP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 15 | 100% (16/16)[a] |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 100% (61/61) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa (Advate w bolusie) | 12 m-cy | 59 | 100% (44/44) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa (Advate we wiewie) | 12 m-cy | 59 | 100% (17/17) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - ocena w momencie wypisu ze szpitala | 12 m-cy | 59 | 100% (62/62) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - ocena w momencie wypisu ze szpitala (Advate w bolusie) | 12 m-cy | 59 | 100% (44/44) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - ocena w momencie wypisu ze szpitala (Advate we wlewie) | 12 m-cy | 59 | 100% (18/18) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany | 12 m-cy | 59 | 91% (20/22) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany (Advate w bolusie) | 12 m-cy | 59 | 88% (15/17) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany (Advate we wlewie) | 12 m-cy | 59 | 100% (5/5) |
| **Odpowiedź hemostatyczna dostateczna** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 0% (0/61) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany | 12 m-cy | 59 | 9% {2122) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany (Advate w bolusie) | 12 m-cy | 59 | 12% (2/17) |
| **Brak odpowiedzi hemostatycznej** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 0% (0/61) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołoozabiegowa - podczas usuwania drenu z rany | 12 m-cy | 59 | 0% (0/22) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka pozabiegowa - ocena w momencie wypisu ze szpitala | 12 m-cy | 59 | 0% (0/62) |

a) 13/16 procedur (81%) uzyskało ocenę doskonalą

W badaniu *Den Uijl 2009* przeprowadzono 21 zabiegów chirurgicznych z zastosowaniem innych FVIII oraz 27 zabiegów, podczas których stosowano Advate®. We wszystkich przypadkach efekt kliniczny był zadowalający, przy czym nie przedstawiono kryteriów oceny.

**Tabela 77. Liczba zabiegów z zadowalającym efektem kliniczny – Advate® w profilaktyce okołozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Advate | Inne FVIII |
|---|---|---|---|---|
| | | | Liczba zabiegów/ liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym | Liczba zabiegów/ liczba zabiegów z zadowalającym efektem klinicznym |
| ***Den Uijl 2009*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołooperacyjna | 27/27 | 21/21 |

### 8.3.1.2. Utrata krwi podczas zabiegu

W badaniu *Negrier 2008* na 58 przeprowadzonych zabiegów operacyjnych u pacjentów stosujących profilaktycznie Advate®, w 3 przypadkach utracono więcej krwi niż przewidywano, w przypadku pozostałych zbiegów utrata krwi była mniejsza (27 zabiegów) lub równa wartości przewidywanej (28 zabiegów).

**Tabela 78. Utrata krwi podczas profilaktyki okołooperacyjnej z zastosowaniem Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n/N[a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utracono mniej krwi niż przewidywano** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 27/58 (47) |
| **Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utrata krwi była zgodna z przewidywaniami** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 28/58 (48) |
| **Liczba pacjentów, u których podczas zabiegu utracono więcej krwi niż przewidywano** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 59 | 3/58 (5) |

a) liczba zdarzeń/liczba zabiegów (%)

#### 8.3.1.3. Liczba krwawień

Dane dotyczące liczby krwawień w przeliczeniu na ogólną liczbę wykonanych zabiegów raportowano jedynie w badaniu *Negrier 2008*. Łącznie na 65 zabiegów epizody krwotoczne odnotowano w 16 przypadkach, w tym 2 w obrębie rany pooperacyjnej (miejsca zabiegu) oraz 14 krwawień winnych miejscach. Wszystkie krwawienia wystąpiły w okresie okołooperacyjnym, obejmującym 14 dni od zabiegu.

**Tabela 79. Liczba krwawień raportowanych podczas profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba krwawień / liczba zabiegów ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 16/65 (24,6) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 2/65 (3,0)* |

* krwawienia w obrębie rany pooperacyjnej

### 8.3.2. Dawka FVIII

W badaniu *Negrier 2008* mediana zużycia Advate® przypadające na jeden zabieg wynosiło 822 IU/kg w przypadku stosowania wlewu ciągłego oraz 910 IU/kg, gdy FVIII podawano w bolusie.

**Tabela 80. Dawka Advate® w profilaktyce okolozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N[a] | Wartość |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dawka Advate® przypadająca na zabieg (IU)** | | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okolozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 65 | 822 (401-2014)[c] |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okolozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 65 | 910 (228-1825)[c] |
| **Całkowite zużycie Advate® (IU)** | | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okolozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 65 | 4740092 |

a) liczba zabiegów; b) średnia (SD); c) mediana (zakres)

## 8.4.Leczenie doraźne

W ramach oceny skuteczności klinicznej preparatu Advate® w ramach leczenia krwawień, oceniano następujące punkty końcowe:

- Skuteczność hemostatyczna (*AHEAD, Negrier 2008, PASS EU/USA, Zhang 2011, Zhao 2021*);
- Częstość krwawień (*AHEAD, Den Uijl 2009, PASS EU/USA, Zhao 2021, Valentino 2012*);
- Liczba krwawień (*AHEAD, PASS EU/USA, Zhang 2011, Zhao 2021, Valentino 2012*);
- Liczba pacjentów z krwawieniami (*AHEAD, PASS EU/USA, Zhao 2021, Valentino 2012*);
- Dawka FVIII (*AHEAD, Den Uijl 2009, Zhang 2011, Zhao 2021, Valentino 2012*).

W badaniu *PASS EU/USA* wyniki analizowano odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W badaniu *Valentino 2012* wyniki analizowano metodą ITT – brano pod uwagę pacjentów, którzy odbyli min. 1 wizytę w ramach badania. W badaniu *Zhang 2011* analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Dla pozostałych badań nie podano informacji o metodzie analizy wyników.

### 8.4.1. Skuteczność kliniczna

#### 8.4.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *Negrier 2008* w ocenie uwzględniano liczbę infuzji niezbędną do ustąpienia krwawienia oraz ustąpienia bólu i ogólnych objawów krwawienia w czasie 8 godzin od infuzji. W badaniu *Zhang 2011* skuteczność oceniano w odniesieniu do % wzrostu poziomu FVIII, jaki uzyskano w ciągu 15., 30. oraz 60. min po podaniu infuzji. W badaniu *PASS EU/USA* lekarz prowadzący dokonywał oceny skuteczności leczenia doraźnego na podstawie dzienniczków wypełnianych przez pacjentów. W dzienniczkach pacjenci odnotowywali informacje dotyczące infuzji, oceny skuteczności domowej terapii krwawień, dane z historii choroby, ogólnego stanu zdrowia, wcześniejszych doświadczeń z innymi FVIII oraz skuteczności profilaktyki w prewencji krwawień. W badaniu *Negrier 2008* oceny dokonywał pacjent dla krwawień, których terapia odbywała się w domu, lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu.

Odsetek interwencji z zastosowaniem produktu leczniczego Advate®, których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą lub dobrą, wahał się w granicach od 75% do 100%, natomiast odsetek interwencji z oceną dostateczną wynosił od 4,8% do 16,7%. W dwóch przypadkach interwencja została oceniona jako nieskuteczna. W badaniu *Negrier 2008* brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u pacjenta z przewlekłym zapaleniem stawów, u którego zwiększony ból w stawach mógł być niezwiązany z wystąpieniem krwawienia.

W badaniu *Zhao 2021* odpowiedź dobrą lub doskonałą zaraportowano w przypadku 100% wszystkich krwawień.

**Tabela 81. Ocena skuteczności hemostatycznej- Advate® w leczeniu doraźnym**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Odsetek zdarzeń (interwencji z daną oceną/ liczba interwencji ogółem) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 92 |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 82,8 (647/781) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 67,1 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra lub doskonała** | | | | | |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci, dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 100 (781/781) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Negrler 2008*** | Dzieci, dorośli, PTP | Leczenie doraźneb | 12 m-cy | 12 | 75 (9/12) |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 90 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 29,1 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dostateczna** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci, dorośli, PTP | Leczenie doraźne[b] | 12 m-cy | 12 | 16,7 (2/12) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 2,1 |
| **Brak odpowiedzi na leczenie** | | | | | |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci, dorośli, PTP | Leczenie doraźne[b] | 12 m-cy | 12 | 8,3 (1/12) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 0,5 |

a) w ramach profilaktyki długoterminowej; b) w ramach profilaktyki okołozabiegowej.

Dane na temat odsetka pacjentów uzyskujących określony rodzaj odpowiedzi raportowano wyłącznie w badaniu *PASS EU/USA* (prace *Oldenburg 2010* oraz *Luu 2008*). Przynajmniej jedną odpowiedź doskonałą lub dobrą stwierdzono u 97% ogółu pacjentów oraz u 89% chorych w podgrupie z inhibitorem, natomiast odsetek pacjentów, którzy uzyskiwali wyłącznie odpowiedzi doskonałe lub dobre w trakcie leczenia doraźnego, wynosił 95%.

**Tabela 82. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Advate® w leczeniu doraźnym**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odsetek pacjentów z co najmniej jedną oceną doskonalą/dobrą** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008}*** | Dzieci i dorośli, PUP+ PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 381 (97) |
| **Odsetek pacjentów wyłącznie z oceną doskonałą/dobrą** | | | | | |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 174 | 166 (95) |
| | | Ogółem wszystkie epizody | 12 m-cy | 408 | 386 (95) |

### 8.4.1.2. Częstość krwawień

W największej liczebnie próbie *PASS EU/USA* mediana rocznej częstości krwawień raportowanych w trakcie leczenia doraźnego wynosiła 5,8 epizodu/rok.

W badaniu *AHEAD* mediana częstości krwawień ogółem na rok wyniosła w populacji ogółem 10,3 epizodu/rok, podczas gdy w podgrupie chorych z ciężką postacią choroby 17,9.

W próbie V*alentino 2012* mediana częstość krwawień ogółem była najwyższa i wynosiła 43,9 epizodu/rok.

W badaniu *Zhao 2021* mediana rocznego wskaźnika występowania krwawień ogółem wynosiła 53,9 epizodu/rok.

Częstość krwawień dostawowych dostawowych wahała się od 8,8 do 38,3 epizodu rocznie.

**Tabela 83. Roczna częstość krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | ABR Mediana (IQR) |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem/rok** | | | | | |
| AHEAD | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 10,3 (bd) |
| | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 17,9 (bd)[a] |
| PASS EU/USA (Oldenburg 2010 | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 193 | 5,8 (bd) |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 43,9 (21,9) |
| Zhao 2021 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 53,9 (16,7-121,7)<br>58,3 (24,5)[a] |
| Krwawienia dostawowe /rok | | | | | |
| AHEAD | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 8,8 (bd) |
| | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 13,6 (bd)[d] |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 38,3 (24,8) |
| Zhao 2021 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 34,2 (4,3-117,7)<br>41,4 (24,5)[a] |
| Krwawienia inne niz dostawowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 3,9 (9,7) |
| Krwawienia pourazowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 11,5 (17,2) |
| Zhao 2021 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 8,2 (0,0-63)<br>13,4 (14,9)[a] |
| Krwawienia związane z urazem dostawowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 7,9 (15,5) |
| Krwawienia związane z urazem nie dostawowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 0 (2,1) |
| Krwawienia spontaniczne | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 32,2 (23,6) |
| Zhao 2021 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 33,6 (0,0-119,7)<br>35,5 (28,8)[a] |
| Krwawienia spontaniczne dostawowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 29,8 (24,1) |
| Krwawienia spontaniczne nie dostawowe | | | | | |
| Valentino 2012 | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 2,0 (6,1) |

a) średnia (SD)

W badaniu *Den Uijl 2009* mediana częstości krwawień dostawowych przed zastosowaniem Advate® wynosiła 1,8 epizodu/rok, natomiast po zastosowaniu Advate® 1,7 epizodu/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,94).

**Tabela 84. Częstość krwawień dostawowych u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate®**

| Badanie | Populacja | Grupa Advate® | Grupa kontrolna | Wartość p |
|---|---|---|---|---|

| | | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Den Uijl 2009*** | Dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 5 lat | 28 | 1,7 (0,4; 6,4) | 28 | 1,8 (0.5; 4,6) | 0,94 |

### 8.4.1.3. Liczba krwawień

Autorzy badania *PASS EU/USA,* w której przedstawiono wyniki po 12 miesiącach obserwacji, podali, iż u 343 z 393 pacjentów leczonych doraźnie stwierdzono łącznie 4848 krwawień, z czego 330 wymagało hospitalizacji.

W badaniu *Zhang 2011* 58 pacjentów podczas 6 miesięcy obserwacji doświadczyło 781 krwawień, W badaniu *Valentino 2012* w ciągu 12 miesięcznej obserwacji zaobserwowano 1660 krwawień wśród 66 pacjentów. Z kolei w badaniu *AHEAD* o najdłuższym okresie obserwacji (3 lata) odnotowano 256 krwawień.

**Tabela 85. Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń /liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 4848 |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 781 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 66 | 1660 |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 256 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 1745 |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 4518/4848 (93) |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 330/4848 (7) |

W pracy *Luu 2008* przedstawiono również dane na temat liczby krwawień z podziałem na ich etiologię i lokalizację Spośród wszystkich krwawień 24% stanowiły epizody pourazowe, 30% spontaniczne oraz 46% o nieustalonej etiologii. Uwzględniająca lokalizację, krwawienia dostawowe stanowiły około 54%, krwawienia do tkanek miękkich około 33%, natomiast pozostałe krwawienia około 13%.

Dane dotyczące liczby krwawień z podziałem ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia przedstawiono w trzech badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. Wyniki uwzględnionych w analizie badań klinicznych wskazują, że pojedyncza infuzja Advate® okazała się wystarczająca do opanowania około 80% krwawień, natomiast około 90% krwawień wymagało nie więcej niż 2 infuzji produktu leczniczego.

**Tabela 86. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate® w leczeniu doraźnym**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PASS EU-USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 1175/4848 (24) |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 137/246* (55,2) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 400/17745 (22,9) |
| ***PASS EU-USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 1453/4848 (30) |
| ***AHEAD*** | Dzieci dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 57/246* (23) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 1066/17745 (61,1) |
| ***PASS EU-USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 2220/4848 (45,8) |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 54/246* (21,8) |

* 246 to liczba krwawień dla których określono etiologię (razem wystąpiło 256 krwawienia);

#### 8.4.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *PASS EU/USA* na 393 pacjentów uczestniczących w badaniu (w tym również tych otrzymujących regularną terapię substytucyjną) krwawienia wystąpiły u 343 chorych (87,3%). W badaniu *AHEAD* 21 pacjentów doświadczyło krwawień, co stanowi 81% pacjentów. W badaniu *Valentino 2012* wszyscy 66 (100%) pacjenci doświadczyli krwawień.

W badaniu *Zhao 2021* podano, iż krwawienia spontaniczne oraz pourazowe wystąpiły odpowiednio u 55 oraz 37 chorych.

**Tabela 87. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym, u których wystąpiły krwawienia**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 21 (81) |
| ***PASS EU/USA (Luu 2008)*** | Dzieci i dorośli, PUP + PTP | Leczenie doraźne | 12 m-cy | 393 | 343 (87,3) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 66 (100) |
| **Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 55 (90,1) |
| **Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 61 | 37 (60,6) |

a) 53% populacji badanej stosowało profilaktykę Advate®

### 8.4.2. Dawka FVIII

W badaniu *Zhang 2011* w trakcie 6-miesięcznego okresu stosowania FVIII zużyto 871 750 IU jednostek Advate®. W próbie *AHEAD* podano, iż liczba zastosowanych jednostek Advate® na rok wynosiła 46 793.

Łączna liczba infuzji Advate® wynosiła w badaniu *Zhang 2011* wynosiła 984. W próbie *AHEAD* podano, iż roczna liczba infuzji Advate wynosiła 23.4.

W próbie klinicznej *Zhang 2011* podano, iż aby opanować krwawienie u 95% chorych, konieczna była jedna lub dwie infuzje Advate®. W badaniu V*alentino 2012* podano, iż dla większości chorych 73% jedna infuzja Advate® była wystarczająca do opanowania krwawienia.

W badaniu *Zhao 2021* podano, iż w okresie ekspozycji na czynnik VIII w ramach leczenia doraźnego wynoszącego 5,7 miesiąca (mediana) zużycie FVIII wyniosło 2341,1 IU/kg, mediana łącznej liczby infuzji wynosiła 90. Mediana dawki FVIII potrzebna do opanowania krwawienia wynosiła 31,3 (8,6-200), podczas gdy mediana liczby infuzji FVIII potrzebnej do opanowania krwawienia wynosiła 1,0 (0,0-5,0).

**Tabela 88. Dawka Advate® – leczenie doraźne**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba infuzji ogółem** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 23,4/rok |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 984[b] |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 5,7 m-cy | 61 | 90 |
| **Liczba zastosowanych jednostek** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 3 lata | 26 | 46 793/ rok |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 871 750[c] |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 2152,2 (IQR 1940,0) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 5,7 m-cy | 61 | 2341,1 |
| **Liczba infuzji celem zatrzymania epizodu krwawienia** | | | | | |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci, dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 1 lub 2 infuzje-95,9% |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 66 | 1 infuzja-72%<br>2 infuzje-17%<br>3 infuzje-7,9%<br>≥4 infuzje-3% |

a) wyniki raportowano jako medianę, chyba że podano inaczej; b) średnio 17,0 (1,1) infuzji na pacjenta; c) średnia (SD) liczba jednostek przypadająca na pacjenta 15030,2 (±7972,7).

W badaniu *Den Uijl 2009* u pacjentów stosujących leczenie doraźne przed zastosowaniem Advate konsumpcja czynnika VIII wynosiła 28 300 IU/kg/rok, natomiast po zmianie na Advate 28 726 IU/kg/rok. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (p = 0,13).

**Tabela 89. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | Grupa Advate | Grupa kontrolna | Wartość p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mediana (zakres) [IU/kg/rok] | Mediana (zakres) [IU/kg/rok] | |
| ***Den Uijl 2009*** | Dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 5 lat | 28 726 (186 -1564) | 28 300 (92 -1501) | 0,13 |

### 8.4.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa preparatu Advate® w ramach profilaktyki i leczenia doraźnego krwawień analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony (*PASS EU/USA, Zhao 2021*);
- Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (*PASS EU/USA, Zhao 2021*);
- Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem (*AHEAD, Tarantino 2004, Negrier 2008, Zhang 2011, Zhao 2012, Valentino 2012*), w tym także AEs związane z otrzymywanym leczeniem (*AHEAD, Negrier 2008, PASS EU/USA, Tarantino 2004*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem (*AHEAD, Negrier 2008, Tarantino 2004, Zhao 2021, Valentino 2012*), w tym także SAEs powiązane z otrzymywanym leczeniem (*AHEAD, PASS EU/USA, Valentino 2012,*);
- Inne zdarzenia niepożądane (*Den Uijl 2009, Negrier 2008, PASS EU/USA, Tarantino 2004),*
- Immunogenność (wystąpienie inhibitora FVIII) (*AHEAD, Den Uijl 2009, PASS EU/USA, Tarantino 2004, Valentino 2012, hang 2011, Zhao 2021).*

W badaniu *PASS EU/USA* wyniki analizowano odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W badaniu *Valentino 2012* wyniki analizowano metodą ITT – brano pod uwagę pacjentów, którzy odbyli min. 1 wizytę w ramach badania. W badaniu *Zhang 2011 oraz Zhao 2021* analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Dla pozostałych badań nie podano informacji odnośnie do metody analizy wyników.

#### 8.4.3.1. Zgony

W pracy *PASS EU/USA* podano, iż w trakcie rocznego okresu obserwacji zmarło trzech pacjentów, co stanowiło mniej niż 1% łącznej populacji zakwalifikowanej do badania. W badaniu *Zhao 2021* nie odnotowywano przypadków zgonów.

**Tabela 90. Zgony – Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP lub PUP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 12 m-cy | 521 | 3 (<1) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 108 | 0 (0,0) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 12 m-cy | 72 | 0 (0,0) |

#### 8.4.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE

W badaniu *AHEAD* podano, iż jeden chory został utracony z badania z powodu AE.

W próbie klinicznej *PASS EU/USA,* obejmującej największą liczebnie próbę (N = 521), zdarzenia niepożądane były przyczyną utraty z badania u 5 pacjentów (1%). Wśród przyczyn zaprzestania terapii wymieniono: wytworzenie

inhibitora FVIII (n = 2), poważny ból głowy, odczuwanie zmęczenia po podaniu leku (n= 1) oraz reakcję nadwrażliwości (n = 1). W jednym przypadku nie zaraportowano zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do konieczności przedwczesnego przerwania terapii.

W badaniu *Zhao 2021* podano, iż żaden chory nie zaprzestał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 91. Utrata pacjentów z badania z powodu AE – Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 522[a] | 1 (0,2) |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP lub PUP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 12 m-cy | 521 | 5 (1) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 71 | 0 (0,0) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 0 (0,0) |

a) liczba pacjentów włączonych do badania AHEAD do maja 2016 roku (nie wszyscy ukończyli 3-letni okres FU

#### 8.4.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W grupie stosującej profilaktykę długoterminową odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był stosunkowo wysoki (>90%), podczas gdy w grupie otrzymującej profilaktykę okołozabiegową odsetek ten wynosił nieco ponad 50%. Jednak na podstawie badań *AHEAD, Den Uijl 2009 oraz PASS EU/USA* można stwierdzić, że jedynie u 1-5% pacjentów obserwowane zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem.

W badaniu *Zhao 2021* podano, iż odsetek chorych u których wystąpiło jakiekolwiek AE w ramieniu profilaktyki był niższy niż w przypadku leczenia doraźnego wynosił odpowiednio 23,9% vs 37,5%.

**Tabela 92. Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/ N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **AEs ogółem** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 522[a] | 203 (39)/868 |
| | | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 6 lat | 701 | 406 (57,9)/2102 |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 108 | 101 (93)/877 |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 65 | 35 (54)/156 |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 0 (0)/0 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka / leczenie doraźne | 18 m-cy | 82 | 53 (65)/200 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 71 | 17 (23,9) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 27 (37,5) |
| **AEs powiązane z otrzymywanym leczeniem** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Den Uijl 2009*** | >12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 5 lat[b] | 82 | 4 (5)[d] |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa okołozabiegowego | 12 m-cy | 65 | bd (bd)/8 |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP i PUP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 12 m-cy | 521 | 17 (3)/20 |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 108 | bd (bd)/19 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka/ leczenie doraźne | 18 m-cy | 82 | 4 (5) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 71 | 0 (0,0) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 6 (8,3) |

a) liczba pacjentów włączonych do badania AHEAD do maja 2016 roku (nie wszyscy ukończyli 3-letni okres FU; b) dotyczy pacjentów, którzy zmieniali terapie (na żądanie → leczenie profilaktyczne, pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił inhibitor oraz pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym), c) średnia (SD); d) nieznaczny

#### 8.4.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Odsetek pacjentów doświadczających ciężkich zdarzeń niepożądanych wahał się pomiędzy 0 a 13% w zależności od badania. W badaniu *AHEAD* gdzie okres obserwacji wynosił 3 lata odsetek ten sięgał 12%, zbliżony odsetek wynoszący 13% zaraportowali autorzy badania *Valentino 2012*. W publikacji *den Uijl 2009* nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Zhao 2021* w populacji stosującej Advate® w ramach profilaktyki krwawień nie zaraportowano przypadków SAE.

**Tabela 93. Liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/ N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **SAEs ogółem** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 522[a] | 63 (12)/78 |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 108 | 6 (6)/10 |
| ***Den Uijl 2009*** | >12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 5 lat[b] | 82 | 0 (0)/0 |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 65 | Bd/7 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka/ leczenie doraźne | 18 m-cy | 82 | 11 (13)/14 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 71 | 4 (5,6) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 0 (0,0) |
| **SAEs związane z otrzymywanym leczeniem** | | | | | |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 522[a] | 6 (1)/6 |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka/ leczenie doraźne | 18 m-cy | 82 | 1 (1)/1 |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP i PUP | Profilaktyka standardowa / leczenie doraźne | 12 m-cy | 521 | 10 (2)/10 |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 m-cy | 71 | 4 (5,6) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 0 (0,0) |

a) liczba pacjentów włączonych do badania AHEAD do maja 2016 roku (nie wszyscy ukończyli 3-letni okres FU; b) dotyczy pacjentów, którzy zmieniali terapie (leczenie doraźne → leczenie profilaktyczne, pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił inhibitor oraz pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym)

#### 8.4.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była niewielka i nie przekraczała 2%. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter żołądkowo – jelitowy jak również miejscowy.

**Tabela 94. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Advate®**

| Zdarzenia niepożądane | Badanie | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Biegunka** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Ból brzucha** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| **Ból w klatce piersiowej** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Drżenia** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Duszności** | *Den Uijl 2009* | 5 lat | 82 | 1 (1,2) |
| | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Gorączka** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Krwawienie podczas usuwania drenu** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 1 (1,7) |
| **Krwawienie z rany pooperacyjnej** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 2[c] |
| **Krwiak śródstawowy** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 2[c] |
| **Krwiak w okresie pooperacyjnym** | *Negrier2008* | 12 m-cy | 58 | 8[c] |
| **Łagodne zapalenie węzła chłonnego w okolicy założenia cewnika obwodowego** | *Negrier2008* | 12 m-cy | 58 | 1 (1,1) |
| **Nadmierne pocenie** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Nadreaktywność** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| **Nadwrażliwość** | *PASS EU/USA (Oldenburg 2010)* | 12 m-cy | 521 | 2 (0,4) |
| **Nudności** | *Den Uijl 2009* | 5 lat[b] | 82 | 1 (1,2) |
| | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Obrzęk w okolicy rany pooperacyjnej** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 2[c] |
| **Osłabienie** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| **Gorsza subiektywna ocena zabezpieczenia przed krwawieniami w porównaniu z wcześniejszymi terapiami** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 3/506[c] |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Świąd** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 1 (1,7) |
| | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 1 (0,9) |
| **Uderzenia gorąca** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 2[c] |
| **Umiarkowane obniżenie hematokrytu** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 1 (1,7) |
| **Uczucie zatkania nosa** | *Den Uijl 2009* | 5 lat[b] | 82 | 1 (1,2) |
| **Zaburzenia lękowe** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| **Zaburzenia pamięci** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 3[c] |
| **Zaczerwienienie** | *Den Uijl 2009* | 5 lat[b] | 82 | 1 (1,2) |
| **Zawroty głowy** | *Tarantino 2004* | 75 dni | 108 | 3[c] |
| **Zmęczenie** | *PASS EU/USA (Luu 2008)* | 12 m-cy | 506 | 1 (0,2) |
| **Znaczny spadek poziomu osoczowego** | *Negrier 2008* | 12 m-cy | 58 | 1 (1,7) |

a) średnio 617,5 dnia; b) mediana; c) liczba zdarzeń

### 8.4.3.6. Immunogenność

Częstość występowania inhibitora podczas stosowania Advate® była niewielka i wahała się od 0-2%. W badaniach *Valentino 2012, Den Uijl 2009, Negrier 2008* nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora. W badaniu *AHEAD* oraz *Zhang 2011* 2% chorych doświadczyło wystąpienia inhibitora.

**Tabela 95. Immunogenność – wystąpienia inhibitora Advate®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa | 3 lata | 522[a] | 9 (2) |
| ***AHEAD*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa/ Leczenie doraźne | 6 lat | 701 | 10 (<2) |
| ***Valentino 2012*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka/leczenie doraźne | 18 m-cy | 82 | 0 (0) |
| ***Zhang 2011*** | Dzieci i dorośli, PTP | Leczenie doraźne | 6 m-cy | 58 | 1 (2) |
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP i PUP | Profilaktyka/leczenie doraźne | 12 m-cy | 521[e] | 7 (1) |
| ***Den Uijl 2009*** | >12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 5 lat | 82 | 0 (0) |
| ***Negrier 2008*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 12 m-cy | 58 | 0 (0) |
| ***Tarantino 2004*** | >10 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 75 dni | 108 | 1 (<1) |
| ***Zhao 2021*** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa/ Leczenie doraźne | 6 m-cy | 72 | 0 (0,0) |

a) liczba pacjentów włączonych do badania AHEAD do maja 2016 roku (nie wszyscy ukończyli 3-letni okres FU; b) dotyczy pacjentów, którzy zmieniali terapie (leczenie doraźne → leczenie profilaktyczne, pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił inhibitor oraz pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym), c) średnia (SD; d) w tym u 18/84 (21%) pacjentów z ciężką hemofilią A i u 3/15 (20%) pacjentów z umiarkowaną hemofilią A; e) w tym inhibitory wytworzone *de novo* stanowiły 2 przypadki w grupie PTP oraz jeden w grupie PUP; f) dzieci w wieku do 16 lat

Dodatkowo w badaniu *PASS EU/USA* możliwe było określenie odsetka pacjentów, u których inhibitor miał charakter przejściowy i ustąpił w trakcie leczenia - 43% przypadków pojawienia się inhibitora miało taki charakter.

**Tabela 96. Immunogenność – pojawienie się przejściowego inhibitora**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***PASS EU/USA (Oldenburg 2010)*** | Dzieci i dorośli, PTP i PUP | Profilaktyka oraz leczenie doraźne | 12 m-cy | 7 | 3/7 (43) |

*w przeliczeniu na liczbę pacjentów z inhibitorem ogółem

### 8.4.4. Jakość życia

W badaniu *PASS EU/USA*, gdzie jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 analizowano w dwóch obszarach. W pierwszej kolejności przeprowadzono porównawcze zestawienie danych uzyskanych w populacji badanej względem trzech odrębnych grup kontrolnych, do których należały: populacja pacjentów zdrowych, populacja ogólna (dane z rejestru przeprowadzonego w USA) oraz populacja z innymi jednostkami chorobowymi (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca). W drugiej kolejności ocenie poddano jakość życia uczestników badania *PASS EU/USA,* u których stwierdzono uszkodzenie stawów względem pacjentów niedotkniętych zmianami artropatycznymi. Wyniki tej pracy nie pozwalają na porównanie jakości życia populacji badanej względem danych wyjściowych (przed otrzymaniem Advate) lub względem populacji leczonych innymi czynnikami. Z danych dla porównania jakości życia pacjentów stosujących Advate względem populacji ogólnej dostosowanej pod względem wieku oraz płci wynika, że ogólne postrzeganie zdrowia fizycznego było istotne statystycznie gorsze wśród pacjentów z hemofilią (średni wynik w domenie PCS: 42,3 vs 50,7; p <0,001). Ocena ogólnej kondycji psychicznej (MCS) również wypadła gorzej w tej populacji chorych, jednakże obserwowane różnice nie osiągnęły tutaj progu istotności statystycznej. Również poszczególne składowe MCS nie różniły się w sposób znamienny statystycznie pomiędzy grupami, z wyjątkiem domeny oceniającej ograniczenia w pełnieniu ról związanych z emocjami, które było istotnie statystycznie większe u pacjentów z hemofilią (p < 0,001).

Natomiast w prospektywnym, częściowo randomizowanym badaniu *Valentino 2012* pięćdziesięciu siedmiu pacjentów w wieku ≥14 lat wypełniło kwestionariusz HRQoL na koniec każdego okresu leczenia. Nie stwierdzono różnic w medianie punktacji między dwoma schematami profilaktyki, natomiast statystycznie istotną poprawę w zakresie bólu (4,1; P = 0,0007) i domeny związanej ze zdrowiem fizycznym (ang. *physical component scores*, PCS) (3,6; P = 0,0002) zaobserwowano pod koniec profilaktyki w porównaniu z zakończeniem okresu leczenia doraźnego.

W próbie klinicznej *Zhao 2021* dokonano oceny jakości życia chorych uczestniczących w badaniu z użyciem kwestionariusza SF-36ver2, CHO-KLAT 2,0 oraz skali oceny nasilenia bólu wg skali VAS. W grupie pacjentów poddanych ocenie odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (wzrost liczby punktów) w stosunku do wartości wyjściowej w domenach SF-36v2 w zakresie funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów zdrowotnych, dolegliwości bólowych, poczucia ogólnego zdrowia, funkcjonowania społecznego oraz komponenty fizycznej zarówno na koniec leczenia doraźnego jak i profilaktyki.

Istotną statystycznie zmianę (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano dla witalności oraz ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych odnotowano jedynie na koniec leczenia profilaktycznego. Ponadto, zaraportowano również poprawę w skali CHO-KLAT jak również VAS w porównaniu do wartości wyjściowej zarówno dla profilaktyki jak i leczenia doraźnego.

**Tabela 97. Jakość życia – Advate®**

| Rodzaj użytego kwestionariusza | Wartość wyjściowa | Średnia na koniec leczenia na żądanie | Średnia na koniec profilaktyki |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SF-36 v2 (PPAS; N = 25)** | | | |
| Funkcjonowanie fizyczne | 40,2 (17-57) | 42.3 (21.3-57.0) | 42.3 (19.2-54.9) |
| Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego | 37,3 (17,7-56,9) | 37.3 (32.4-56.9) | 42.2 (27.5-56.9) |
| Dolegliwości bólowe | 41,4 (24,9-55,4) | 46.9 (33.0-62.1) | 51.1 (37.2-62.1) |
| Ogólne poczucie zdrowia | 35,3 (18,6-59,1) | 43.4 (25.8-62.5) | 40.1 (21.0-52.9) |
| Funkcjonowanie społeczne | 40,5 (24,1-56,8) | 45.9 (29.6-56.8) | 40.5 (29.6-56.8) |
| Poczucie zdrowia psychicznego | 44,4 (21,8-64,1) | 47.2 (21.8-64.1) | 47.2 (30.3-64.1) |
| Fizyczna komponenta ogółem | 37,1 (25,9-54,8) | 42.2 (30.0-56.9) | 43.9 (33.0-54.4) |
| Psychiczna komponenta ogółem | 46,1 (20,7-60,6) | 45.4 (23.8-64.1) | 46.2 (32.7-64.3) |
| Witalność | 49 (33,4-64,6) | 52.1 (33.4-70.8) | 55.2 (39.6-70.8) |
| Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych | 36,4 (20,9-55,9) | 44.2 (20.9-55.9) | 44.2 (20.9-55.9) |
| **SF-36v2 (FAS, N=32)** | | | |
| Funkcjonowanie fizyczne | 40,2 (17-57) | 40,2 (21,3-57) | 43,4 (19,2-54,9) |
| Funkcjonowanie społeczne | 40,5 (24,1-56,8) | 43,2 (29,6-56,8) | 40,5 (29,6-56,8) |
| Ograniczenia w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych | 36,4 (20,9-55,9) | 44,2 (20,9-55,9) | 44,2 (20,9-55,9) |
| **CHO-KLAT 2.0 (PPAS, N =31)** | 55,9 (33,6-81,6) | 60,5 (37,5-84,6) | 61,4 (35,7-78,2) |
| **Ocena bólu wg VAS (PPAS)** | | | |
| Wszyscy chorzy | 33,5 (0-95) | 19 (0-71) | 10 (0-95) |
| wiek <6 lat | 36 (6-85) | 19 (14-71) | 15 (0-53) |
| wiek 6-12 lat | 44,5 (0-72) | 35 (0-60) | 9,5 (0-53) |
| wiek >12 lat | 25 (2-95) | 14 (0-54) | 9 (0-95) |

# 9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO NOVOEIGHT W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 9.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności klinicznej NovoEight® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Odnaleziono łącznie cztery poprawnie zaprojektowane eksperymentalne próby kliniczne – Badania *GUARDIAN 1 [15, 16, 19, 20], GUARDIAN 2 [46, 17, 18], GUARDIAN 7 [21]* oraz *GUARDIAN 10 [22]* spełniające kryteria włączenia do analizy. W badaniach oceniono efektywność kliniczną NovoEight® w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). We wszystkich odnalezionych badaniach dla wybranych punktów końcowych m. in oceny częstości krwawień autorzy przeprowadzili ocenę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, w tym dla populacji od 12 do 17 roku życia.

Do badania włączono pacjentów z ciężką hemofilią typu A (FVIII < 1%, *GUARDIAN 1, GUARDIAN* 2 oraz *GUARDIAN 7*), oraz umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby (FVIII <5%, *GUARDIAN 10*) uprzednio leczonych (PTP). Kryterium wiekowe włączenia do badań *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN 10* stanowił wiek>12 lat, natomiast w badaniach *GUARDIAN 2* (stanowiącym przedłużenie badania *GUARDIAN 1 i GUARDIAN 3*) oraz *GUARDIAN 7* zakres wiekowy pacjentów wynosił 0-65 lat. Pacjenci przyjmowali NovoEight® (turoctocog alfa) celem profilaktyki krwawień (profilaktyka standardowa: *GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10)* oraz leczenia krwawień (*GUARDIAN 7*). Badania *GUARDIAN 1, GUARDIAN* oraz *GUARDIAN 7* dotyczyły zastosowania NovoEight® w ramach profilaktyki krwawień, niemniej jednak uwzględniały także dane dla profilaktyki okołozabiegowej. Dane te dotyczą pacjentów, którzy zostali włączeni do ww. badań i przebyli zabiegi operacyjne podczas trwania badania.

Krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 98. Charakterystyka badań dla NovoEight®**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie otwarte fazy III bez grupy kontrolnej | 150 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP | <u>Profilaktyka standardowa:</u> NovoEight w dawce 25-50 IU/kg stosowany co 2 dni lub w dawce 25-60 IU/kg stosowany trzy razy tygodniowo | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***GUARDIAN 2*** | Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie otwarte | 199 ogółem, z czego: 12-17 lat – n=23 | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP | <u>Profilaktyka standardowa:</u> NovoEight w dawce 25-50 IU/kg stosowany co 2 dni lub w dawce 25-60 IU/kg stosowany trzy razy w tygodniu | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | fazy IIIb bez grupy kontrolnej | ≥18 lat n=121 | | | pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***GUARDIAN 7*** | Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie otwarte fazy III bez grupy kontrolnej | 68 ogółem, z czego: 12-17 lat – 11 pts<br>≥18 lat – 15 pts | Ciężka HA (FVIII < 1%), PTP | Profilaktyka standardowa:<br>Dla pacjentów ≥12 roku życia 20–40 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg trzy razy w tygodniu;<br>Dla pacjentów <12 roku życia 25–50 IU/kg co drugi dzień lub 25–60 IU/kg trzy razy w tygodniu.<br>Leczenie doraźne:<br>Indywidualne dawki w zależności od ciężkości i rodzaju epizodów krwawienia, na podstawie zaleceń Światowej Federacji Hemofilii (WFH) | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo, immunogenność |
| ***GUARDIAN 10*** | Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie otwarte fazy IV bez grupy kontrolnej | 60 ogółem, z czego: 12-17 lat – 10 pts | Umiarkowana do ciężkiej HA (FVIII < 5%), PTP | <u>Profilaktyka standardowa:</u><br>Dawka 20–50 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub trzy razy w tygodniu. | Skuteczność hemostatyczna, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, dawka FVIII, bezpieczeństwo, immunogenność |

## 9.2.Profilaktyka długoterminowa

### 9.2.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny **skuteczności** klinicznej produktu leczniczego NovoEight® w profilaktyce krwawień oceniano następujące punkty końcowe:

- Skuteczność hemostatyczna (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10);*
- Częstość krwawień (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7*);
- Liczba krwawień (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10*);
- Liczba pacjentów z krwawieniami (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10);*
  Dawka FVIII (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2*), *GUARDIAN 7, GUARDIAN 10).*

Analizę wyników przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT).

W badaniu *GUARDIAN 7* większość wyników przedstawiono dla populacji łącznej tj. chorych stosujących NovoEight® jako profilaktykę standardową / leczenie doraźne.

#### 9.2.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Zarówno w badaniu *GUARDIAN 1, jak i GUARDIAN 2* skuteczność hemostatyczna oceniana była przez badacza w 4-stopniowej skali. W badaniu *GUARDIAN 1*, *GUARDIAN 2*, *GUARDIAN 7* oraz *GUARDIAN 10 „success rate”,* definiowany jako odpowiedź doskonała lub dobra został osiągnięty odpowiednio w 80,8%, 90,2%, 95,4% oraz 81,6% przypadków ogółem, natomiast w populacji 12-17 lat, odpowiednio w 71,6%, 90,2%, 100% oraz 66,7% przypadków.

**Tabela 99. Skuteczność hemostatyczna – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ***„Success rate”*** | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 48 (71,6) |
| | Ogółem | | | 150 | 403/499 (80,8) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 175 (90,2) |
| | Ogółem | | | 207 | 1600 (90,2) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 53 (100) |
| | Ogółem | | | 68 | 882 (95,4) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 2 (66,7) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 40 (81,6) |
| | | **Odpowiedź doskonała** | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 20 (29,9) |
| | Ogółem | | | 150 | 140/499 (28) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 72 (36,7) |
| | Ogółem | | | 207 | 950 (53,3) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 42/53 (79,2) |
| | Ogółem | | | 68 | 634/924 (68,5) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 1 (33,3) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 11 (22,4) |
| | | **Odpowiedź dobra** | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 28 (41,8) |
| | Ogółem | | | 150 | 253/499 (53) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 103 (52,6) |
| | Ogółem | | | 207 | 650 (36,5) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 11/53 (20,8) |
| | Ogółem | | | 68 | 248/924 (26,8) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 1 (33,3) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 29 (59,2) |
| **Odpowiedź umiarkowana** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 18 (26,9) |
| | Ogółem | | | 150 | 62/499 (12) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 19 (9,7) |
| | Ogółem | | | 207 | 164 (9,2) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 0/53 (0,0) |
| | Ogółem | | | 68 | 42/924 (4,5) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 0 (0,0) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 1 (1,5) |
| | Ogółem | | | 150 | 12/499 (2,4) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 0 (0) |
| | Ogółem | | | 207 | 9 (0,5) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 0/53 (0) |
| | Ogółem | | | 68 | 0/924 (0) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 0 (0,0) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) |
| **Brak danych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0 (0,0) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ogółem | | | 150 | 22/499 (4,4) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 2 (1,0) |
| | Ogółem | | | 207 | 9 (0,5) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 0/53 (0) |
| | Ogółem | | | 68 | 1/924 (0,1) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 0 (0,0) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN* 1 (N = 150), c) średnia (zakres), d) w badaniu prowadzono profilaktykę standardowa (podając dawki zgodnie z CHPL) oraz „rzadszą", ze względu na brak wyników oddzielnie dla profilaktyki standardowej oraz rzadszej oraz fakt, iż jedynie 27 chorych przyjmowało profilaktykę rzadszą grupę te określono mianem profilaktyki standardowej

#### 9.2.1.2. Częstość krwawień

Mediana ABR (IQR) była porównywalna dla wszystkich grup wiekowych analizowanych w badaniu *GUARDIAN* 1, i wyniosła odpowiednio 3,66 (8,70) w populacji ogółem 3,62 (8,99) w grupie chorych w wieku 12 do 17 lat. Wartości uzyskane w badaniu *GUARDIAN 2* wyniosły 1,15 (2,14) w grupie chorych w wieku 12-17 lat. Mediana ABR (IQR) dla krwawień spontanicznych wyniosła 0,53 (0-3,94) w populacji chorych w wieku 12-17 lat.

Mediana ABR dla krwawień pourazowych i innych krwawień w badaniu *GUARDIAN 1* wyniosła 0 (IQR: 0).

W badaniu *GUARDIAN 7* w profilaktyce standardowej mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem ABR wynosiła 1,18 (3,38) w populacji ogółem oraz 1,15 (2,14) w grupie chorych w wieku od 12 do 17 lat.

**Tabela 100. Roczna częstość krwawień – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | ABR, mediana (IQR) | ABR, średnia estymowana [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 3,62 (8,99) | 5,55 (3,35-9,19) |
| | Ogółem | | | 150 | 3,66 (8,70) | 6,50 (5,30;7,97) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[e] | 23 | 1,57 (0-6) | 1,96 (1,35-2,84) |
| | Ogółem | | | 207 | 1,37 (0-17,82) | 2,44 (1,06-2,89) |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Dorośli≥18 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 224,1 (2–345) ED[c] | 11 | 1,15 (2,14) | 1,93 (0,79; 4,70) |
| | Ogółem | | | 63 | 1,18 (3,38) | 2,62 [1,79;8,82] |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 1,95 (4,87) | 3,15 (1,73; 5,72) |
| | Ogółem | | | 150 | 1,87 (5,53) | 4,32 (3,34;5,59) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[e] | 23 | 0,53 (0-3,94) | 1,14 (0,71-1,83 |
| | Ogółem | | | 207 | 0,45 (0-17,82) | 1,34 (1,07-1,68)) |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0,00 (2.04) | 2,07 (1,00-4,29) |
| | Ogółem | | | 150 | 0,00 (1,99) | 1,62 (1,22;2,15) |
| **Inne krwawienia** | | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0,0 (2,04) | 2,07 (1,00-4,29) |
| | Ogółem | | | 150 | 0,00 (0,00) | 0,48 (0,29;0,79) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), w tym pacjentów; c) średnia (zakres); d ) mediana (IQR); e) w badaniu prowadzono profilaktykę standardowa (podając dawki zgodnie z CHPL) oraz „rzadszą", ze względu na brak wyników oddzielnie dla profilaktyki standardowej oraz rzadszej oraz fakt, iż jedynie 27 chorych przyjmowało profilaktykę rzadszą grupę te określono mianem profilaktyki standardowej ≥

#### 9.2.1.3. Liczba krwawień

W badaniu *GUARDIAN 1* podczas 6 miesięcy obserwacji odnotowano 499 przypadków krwawień, z czego 67 wystąpiły w grupie chorych w wieku od 12 do 17 lat.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 2* łącznie w populacji chorych z wieku od 12 do 17 lat odnotowano wystąpienie 196 przypadków krwawienia.

W badaniu *GUARDIAN 7* odnotowano 925 przypadków krwawień, z czego 53 wystąpiło w grupie chorych w wieku od 12 do 17 lat.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 10* zaraportowano łącznie 49 przypadków krwawień w populacji ogółem oraz 3 przypadki w grupie dzieci w wieku od 12 do 17 lat.

**Tabela 101. Liczba krwawień ogółem – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 6 |
| | Ogółem | | | 150 | 499 |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 196 |
| | Ogółem | | | 207 | 1782 |
| ***GUARDIAN 7[d]*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 53 |
| | Ogółem | | | 54 | 925 |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 3 |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 49 |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania GUARDIAN 1 (N = 150), c) średnia (zakres); d) w badaniu prowadzono profilaktykę standardowa (podając dawki zgodnie z CHPL) oraz „rzadszą", ze względu na brak wyników oddzielnie dla profilaktyki standardowej oraz rzadszej oraz fakt, iż jedynie 27 chorych przyjmowało profilaktykę rzadszą grupę te określono mianem profilaktyki standardowej

Największy odsetek stanowiły krwawienia spontaniczne. W badaniu *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN 2* wynosiły one odpowiednio 66,5% oraz 58,2% zdarzeń w populacji ogółem, 56,7% oraz 54,8% w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat.

W badaniu *GUARDIAN 7* krwawienia spontaniczne występowały częściej niż krwawienia pourazowe. Odsetek krwawień spontanicznych oraz pourazowych w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat wynosił 81,1% oraz 18,9% wszystkich zdarzeń.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 10* krwawienia spontaniczne występowały częściej niż krwawienia pourazowe, gdzie wynosiły 66,7% w populacji dzieci od 12 do 17 lat, podczas gdy krwawienia pourazowe stanowiły 33,3% zdarzeń w populacji.

**Tabela 102. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień spontanicznych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 38/67 (56,7) |
| | Ogółem | | | 150 | 332/499 (66,5) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 114/196 (58,2) |
| | Ogółem | | | 207 | 977/1782 (54,8) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 43/53 (81,1) |
| | Ogółem | | | 54 | 771/925 (83,4) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 2/3 (66,7) |
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 40/49 (81,6) |
| **Liczba krwawień pourazowych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 25/67 (37,3) |
| | Ogółem | | | 150 | 124/499 (24,8) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 81/196 (41,3) |
| | Ogółem | | | 207 | 803/1782 (45,1) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 10/53 (18,9) |
| | Ogółem | | | 54 | 148/925 (16) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 1/3 (33,3) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 9/49 (18,4) |
| **Liczba innych krwawień** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 4/67 (6,0) |
| | Ogółem | | | 150 | 37/499 (7,4) |
| **Liczba krwawień o nieudokumentowanej etiologii** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0/67 (0,0) |
| | Ogółem | | | 150 | 6/499 (1,2) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/53 (0,0) |
| | Ogółem | | | 54 | 6/925 (0,6) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres), d) w badaniu prowadzono profilaktykę standardowa (podając dawki zgodnie z CHPL) oraz „rzadszą", ze względu na brak wyników oddzielnie dla profilaktyki standardowej oraz rzadszej oraz fakt, iż jedynie 27 chorych przyjmowało profilaktykę rzadszą grupę te określono mianem profilaktyki standardowej

**Tabela 103. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji -NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień dostawowych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 52/67 (77,6) |
| | Ogółem | | | 150 | 389/499 (78) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 49/53 (92,5) |
| | Ogółem | | | 54 | 650/1403 (70,3) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 2/3 (66,7) |
| | Ogółem | | 8 tygodni | 60 | 46/49 (93,9) |
| **Liczba krwawień w stawach dotkniętych wielokrotnymi wylewami („*target joints*")** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 43/67 (64,2) |
| | Ogółem | | | 150 | 325/499 (65) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 35/53 (66,0) |
| | Ogółem | | | 54 | 478/1403 (51,7) |
| **Liczba krwawień podskórnych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 6/67 (9,0) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ogółem | Profilaktyka standardowa | | 150 | 13/499 (2,6) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/53 (0,0) |
| | Ogółem | | | 54 | 60/1403 (6,5) |
| **Liczba krwawień domięśniowych** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 6/67 (9,0) |
| | Ogółem | | | 150 | 26/499 (5,2) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 1/53 (1,9) |
| | Ogółem | | | 54 | 112/1403 (12,1) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 1/3 (33,3) |
| | Ogółem | | 8 tygodni | 60 | 3/49 (6,1) |
| **Liczba krwawień do śluzówki** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ lecznie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 3/53 (5,7) |
| | Ogółem | | | 54 | 97/1403 (10,5) |
| **Liczba krwawień do przewodu pokarmowego** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0/67 (0,0) |
| | Ogółem | | | 150 | 3/499 (0,6) |
| **Liczba krwawień do innych lokalizacji** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 3/67 (4,5) |
| | Ogółem | | | 150 | 46/499 (9,2) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 0 | 0/53 (0,0) |
| | Ogółem | | | 54 | 6/1403 (0,7) |
| **Liczba krwawień o nieokreślonej lokalizacji** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 0/67 (0,0) |
| | Ogółem | | | 150 | 22/499 (4,4) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN* 1 (N = 150); c) średnia (zakres),

#### 9.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

Podczas 6 miesięcy obserwacji w badaniu *GUARDIAN 1* 63% pacjentów w wieku od 12 do 17 lat doświadczyło krwawień.

W badaniu *GUARDIAN* 2 odsetek chorych w wieku od 12 do 17 lat, którzy doświadczyli krwawień ogółem wynosił 95,7%.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 7* krwawień doświadczyło 53,3% chorych w wieku od 12 do 17 lat. Łącznie w badaniu *GUARDIAN 7* krwawień doświadczyło 84,4% pacjentów.

Autorzy badania *GUARDIAN 10* podali iż łącznie 20% chorych w wieku od 12 do 17 lat doświadczyło występowania krwawień, odsetek chorych z *zero bleeds* wynosił 80%.

**Tabela 104. Liczba pacjentów z krwawieniami – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n/N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pacjenci, którzy doświadczyli krwawień** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 15/24 (63) |
| | Ogółem | | | 150 | 105/150 (70) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 22 (95,7) |
| | Ogółem | | | 207 | 170 (82,1) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 15 | 8/15 (53,3) |
| | Ogółem | | | 68 | 54/68 (84,4) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 2/10 (20) |
| | Ogółem | | 8 tygodni | 60 | 19/60 (31,7) |
| **Pacjenci, którzy nie doświadczyli krwawień *„zero bleeds”*** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 9/24 (37) |
| | Ogółem | | | 150 | 45/150 (30) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 1 (4,3) |
| | Ogółem | | | 207 | 37 (17,9) |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 15 | 7/15 (46,7) |
| | Ogółem | | | 63 | 12/68 (17,6) |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 8/10 (80) |
| | Ogółem | | 8 tygodni | 60 | 41/60 (68,3) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres)

### 9.2.2. Dawka FVIII

Zarówno w badaniu *GUARDIAN 1*, *GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* zdecydowana większość krwawień 64-90,6% została opanowana za pomocą jednaj dawki.

W badaniu *GUARDIAN 7* podano, iż w populacji ogółem średnia dawka na infuzje w grupie chorych stosujących profilaktykę wynosiła 45 IU/kg m.c. Średnie roczne zużycie cz. VIII na pacjenta wynosiło 6288 IU/kg.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 10* podano, iż średnia roczna wielkość dawki cz. VIIII zużyta na pacjenta w wieku od 12 do 17 lat wynosiła 7030 IU/kg m.c.

**Tabela 105. Dawka FVIII -NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba infuzji niezbędna do opanowania epizodu krwawienia** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b]<br>6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 1 infuzja-64,2% |
| | Ogółem | | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150 | 1 infuzja-71,5% |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230)[c] | 23 | 1 infuzja – 64,3% |
| | Ogółem | | | 207 | 1 infuzja – 72,8% |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 15 | 1 infuzja – 90,6% |
| | Ogółem | | | 54 | 1 infuzja – 83,6% |
| **Dawka na infuzję** | | | | | |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230) | 207 | 32,5 (bd)[a] |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 224,1 (2–345) ED[c] | 63 | 40,5 (bd)[a] |
| **Roczne zużycie na pacjenta** | | | | | |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa[d] | 567,3 (1-1230) | 207 | 5094 (bd)[a] |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa | 224,1 (2–345) ED[c] | 63 | 6288 (bd)[a] |
| ***GUARDIAN 10*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 10 | 7030 (bd)[c] |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150); c) średnia (95% CI), c) średnia (zakres)

### 9.2.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego NovoEight® oceniano następujące punkty końcowe:

- Zgony (*GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10);*
- Utrata pacjentów z badania z powodu AE (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10*);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10);*
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2*), *GUARDIAN 7);*
- Immunogenność (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10).*

Analizę wyników przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT).

#### 9.2.3.1. Zgony

W badaniu G*UARDIAN 2* odnotowano jeden przypadek zgonu chorego stosującego FVIII w ramach profilaktyki standardowej.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 7* oraz *GUARDIAN 10* nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów.

**Tabela 106. Zgony – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 2*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 567,3 (1-1230) ED[c] | 213 | 1 (0,5)* |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | 224,1 (2–345) ED[b] | 68/15 | 0 (0,0) |
| ***GUARDIAN 10*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) |

a) średnia (SD); * obliczono na podstawie dostępnych danych; b) średnia (zakres)

#### 9.2.3.1. Utrata pacjentów z badania z powodu AE

W badaniu *GUARDIAN 1* czterech pacjentów (2,7%) zrezygnowało z udziału w badaniu. Tylko w jednym przypadku (0,7%) przyczyną było wystąpienie u pacjenta zdarzenia niepożądanego. Wśród pacjentów w wieku od 12 do 17 roku życia, uczestniczących w badaniu *GUARDIAN 2* nie obserwowano wystąpienia przypadku utraty pacjenta z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *GUARDIAN 7*, podobnie jak w badaniu *GUARDIAN 10* nie odnotowano przypadków rezygnacji pacjentów z badania z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

**Tabela 107. Utrata pacjentów z badania z powodu AE– NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Ogółem | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150 | 4 (2,7)* |
| ***GUARDIAN 2*** | wiek 12-17 lat | 567,3 (1-1230) ED[c] | 213 | 0 (0,0) |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | 224,1 (2–345) ED[b] | 68 | 0 (0,0) |
| ***GUARDIAN 10*** | Ogółem | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych, a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN* 1 (N = 150), c) średnia (zakres),

#### 9.2.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *GUARDIAN 1* ogółem 100 pacjentów (67%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych; 14 spośród 24 z grupy wiekowej 12-17 lat. W badaniu *GUARDIAN 2* odsetek chorych w wieku 12-17 lat, którzy doświadczyli wystąpienia AE wynosił 95,7%.

W badaniu *GUARDIAN 7* ogółem 46 pacjentów (67,6%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 10* sześciu (10%) chorych doświadczyło wystąpienia TEAE.

**Tabela 108. Zdarzenia niepożądane ogółem - NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 24 | 14 (58) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ogółem | | | 150 | 100 (67) |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 567,3 (1-1230) EDs[c] | 23 | 22 (95,7)/240 |
| | Ogółem | | | 213 | 183 (85,9)/1260 |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 68 | 46 (67,6)/ 143 |
| ***GUARDIAN 10*** | Ogółem | 8 tygodni | 60 | 0 (0,0) | 6 (10)[d] |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania GUARDIAN 1 (N = 150), c) średnia (zakres); d) TEAE;

W badaniu *GUARDIAN 1* odnotowano ogółem 225 przypadków zdarzeń niepożądanych. Za prawdopodobnie związane z otrzymywanym leczeniem zostało uznanych 17 zdarzeń. Odnotowano 8 poważnych zdarzeń oraz 52 umiarkowane zdarzenia niepożądane. Większość zdarzeń (165) miało charakter łagodny. W badaniu *GUARDIAN* 2 w grupie wiekowej ≥18 lat odnotowano 636 zdarzenia niepożądane. Za prawdopodobnie związane z otrzymywanym leczeniem zostało uznanych 11 zdarzeń. Ponadto, 21 zdarzeń uznano za poważne, 143 miało charakter umiarkowany. Większość zdarzeń (473) miała charakter łagodny. W badaniu *GUARDIAN 7* odnotowano ogółem 143 przypadki zdarzeń niepożądanych. Większość (99,3%) miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Tabela **109. AE ogółem (z uwzględnieniem stopnia nasilenia) – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa | AEs ogółem | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150 | 225* |
| | | | AEs prawdopodobnie związane z leczeniem | | 150 | 17* |
| | | | Poważne | | 150 | 8* |
| | | | Umiarkowane | | 150 | 52* |
| | | | Łagodne | | 150 | 165* |
| ***GUARDIAN 2*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | AEs ogółem | 567,3 (1-1230) EDs[c] | 23 | 240 |
| | | | AEs prawdopodobnie związane z leczeniem | | 23 | 1 |
| | | | Poważne | | 23 | 7 |
| | | | Umiarkowane | | 23 | 63 |
| | | | Łagodne | | 23 | 170 |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania GUARDIAN 1 (N = 150); *dane dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840086?term=00840086&draw=2&rank=1); c) średnia (zakres)

#### 9.2.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *GUARDIAN 1* odnotowano ogółem 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego 2 zostały uznane za związane z otrzymywanym leczeniem.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 2*, pacjenci w wieku od 12 do 17 lat doświadczyli 6 przypadków AE.

W badaniu *GUARDIAN 7* wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u trzech pacjentów poddawanych profilaktyce, które jednak nie miały związku z leczeniem turoktokog alfa.

W próbie klinicznej *GUARDIAN 10* nie zaraportowano przypadków SAE.

**Tabela 110. Ciężkie zdarzenia niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa | SAEs ogółem | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150 | 9 |
| | | | SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem | | 150 | 2 |
| ***GUARDIAN 2 Lentz 2018*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | SAEs ogółem | 567,3 (1-1230) EDs[c] | 23 | 6 |
| | Ogółem | | SAEs ogółem | | 213 | 47 |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | SAEs ogółem | 224,1 (2–345) ED[c] | 68 | 4 |
| ***GUARDIAN 10*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | SAE ogółem – N pacjentów | 8 tygodni | 60/10 | 0 (0,0) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres)

### 9.2.3.3. Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniach *GUARDIAN 1*, *GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7*

**Tabela 111. Poszczególne zdarzenia niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa | AEs związane z podaniem nieprawidłowej dawki, nieprawidłową techniką podania lub przedawkowaniem leku | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150 | 18 (12) |
| | | | Ból głowy | | 150 | 15 (10) |
| | | | Zapalenie nosogardzieli | | 150 | 12 (8) |
| | | | Wzrost poziomu enzymów wątrobowych | | 150 | 4 (2,7) |
| ***GUARDIAN 2*** | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Zapalenie noso-gardzieli | 567,3 (1-1230) EDs[c] | 213 | 5 (21,8) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Zakażenia górnych dróg oddechowych | | 213 | 2 (8,7) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Grypa | | 213 | 9 (39,1) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Zapalenia gardła | | 213 | 3 (13,0) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Zapalenie zatok | | 213 | 4 (17,4) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Nieżyt żołądka i jelit | | 213 | 1 (4,3) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Ból zęba | | 213 | 3 (13) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Wymioty | | 213 | 2 (8,7) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Biegunka | | 213 | 2 (8,7) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Ból stawów | | 213 | 4 (17,4) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Ból pleców | | 213 | 0 (0,0) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Kaszel | | 213 | 4 (17,4) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Ból jamy ustnej I gardła | | 213 | 3 (13) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Ból głowy | | 213 | 6 (26,1) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Gorączka | | 213 | 5 (21,7) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Upadek | | 213 | 5 (21,7) |
| | Wiek 12 -17 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Kontuzja | | 213 | 4 (17,4) |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | Infekcje górnych dróg oddechowych | 224,1 (2–345) ED[c] | 68 | 19* (27,9) |
| | | | Zapalenie nosogardzieli | | 68 | 10* (14,7) |
| | | | Gorączka | | 68 | 6* (8,8) |
| | | | Biegunka | | 68 | 5* (7,4) |

a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres); *obliczono na podstawie dostępnych danych

### 9.2.4. Immunogenność

Autorzy badania *GUARDIAN 1*, *GUARDIAN 2*, *GUARDIAN 7* oraz *GUARDIAN 10* wskazali, iż nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora.

**Tabela 112. Immunogenność – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | 6 (bd) m-cy[a,b] | 150/24 | 0 (0) |
| ***GUARDIAN 2*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 567,3 (1-1230) EDs[c] | 213 | 0 (0)* |
| ***GUARDIAN 7*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 68/15 | 0 (0) |
| ***GUARDIAN 10*** | Ogółem/wiek 12-17 lat | Profilaktyka standardowa | 8 tygodni | 60/10 | 0 (0) |

*definiowany jako ≥0.6 BU; a) średnia (SD); b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres)

### 9.2.5. Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego było konieczne u 9 pacjentów badania *GUARDIAN 1*. Osiem operacji stanowiły duże zabiegi chirurgiczne. Wskazania do zabiegów obejmowały: artropatię i przewlekły ból w lewym kolanie (1 pacjent), zapalenie błony maziowej (1 pacjent), konieczność usunięcia korzenia zęba (1 pacjent), artropatię (4 pacjentów), obrzezanie (1 pacjent), nawracające krwawienia do stawów (1 pacjent). Tylko jeden z wymienionych zabiegów został przeprowadzony u pacjenta w wieku <18 lat. W badaniu *GUARDIAN 7* przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego było konieczne u 8 pacjentów. Połowę operacji stanowiły duże zabiegi chirurgiczne. Wskazania do zabiegów obejmowały: wycięcie komórek pseudokarcenogennych (1 pacjent), ekstrakcja zęba (2 pacjentów), higienizację stomatologiczną (1 pacjent), korekcję spodziectwa (1 pacjent), zabieg urologiczny - rozszerzenia zwężenia cewki moczowej, (1 pacjent), zabieg w obrębie układu moczowo-płciowego (1 pacjent) oraz stabilizację złamania kości udowej (1 pacjent).

#### 9.2.5.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *GUARDIAN 1* zaraportowano iż dobra lub doskonała skuteczność hemostatyczna wystąpiła wśród odpowiednio 77,8% oraz 22,2% przypadków.

W badaniu *GUARDIAN 7* zaraportowano, iż dobra lub doskonała skuteczność homeostatyczna podczas zabiegu wystąpiła wśród odpowiednio u 50% oraz 50% przypadków. Odpowiedź homeostatyczna po osiągnięciu homeostaty, doskonała lub dobra wystąpiła odpowiednio u 75% oraz 25% przypadków.

**Tabela 113. Skuteczność hemostatyczna - NovoEight**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń / N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu** | | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 7/9 (77,8) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 2/9 (22,2) |
| **Odpowiedź umiarkowana** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 0 (0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 0 (0) |
| **Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu homeostazy, n (%)** | | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 6/9 (66,7) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 3/9 (33,3) |
| **Odpowiedź umiarkowana** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 0 (0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |
| ***GUARDIAN 1*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 6 (bd) m-cy[a,b] | 9 | 0 (0) |
| **Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu** | | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 4/8 (50) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 4/8 (50) |
| **Odpowiedź umiarkowana** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/8 (0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/8 (0) |
| **Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu homeostazy, n (%)** | | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 6/8 (75) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 2/8 (25) |
| **Odpowiedź umiarkowana** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/8 (0) |
| **Brak odpowiedzi** | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Dzieci >12 lat oraz dorośli, PTP | Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 224,1 (2–345) ED[c] | 8 | 0/8 (0) |

b) okres obserwacji dla wszystkich pacjentów z badania *GUARDIAN 1* (N = 150), c) średnia (zakres)

#### 9.2.5.2. Utrata krwi podczas zabiegu

W badaniu *GUARDIAN 1* średnia utrata krwi podczas zabiegu chirurgicznego wynosiła 258 ml, jeden pacjent wymagał przetoczenia 3 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. W badaniu *GUARDIAN 7* żaden pacjent nie potrzebował transfuzji krwi.

### 9.2.6. Dawka FVIII

W badaniu *GUARDIAN 1* średnie zużycie turoktokogu alfa w całym okresie trwania obserwacji (zabieg i rekonwalescencja) wynosiło 831 IU/kg (zakres: 331 – 1468 IU/kg)/zabieg, natomiast w dniach 1-7 wynosiło 432 IU/kg/zabieg. W okresie rekonwalescencji (do powrotu do poziomu dawkowania sprzed zabiegu) średnie zużycie leku/zabieg wynosiło 399 IU/kg.

W badaniu *GUARDIAN 2* zużycie FVIII w okresie okołooperacyjnym (7 dni) w przypadku pacjenta poddanego zabiegowi z powodu bólu w kostce wyniosło 192 IU/kg, w drugim przypadku zużycie wyniosło – 278 IU/kg.

## 9.3.Profilaktyka i śródoperacyjne leczenie krwawień w badaniach *GUARDIAN 1*, *GUARDIAN 3* oraz fazie extention - *GUARDIAN 2*

W publikacji *Santagostino 2014* [19] przedstawiono zbiorcze dane dotyczące profilaktyki i leczenia krwawień w badaniach *GUARDIAN 1, GUARDIAN 3* oraz fazy extention dla obu badań (dla punktu odcięcia w dniu 1 września 2012 r.). Ze względu na brak możliwości ekstrakcji wyników jedynie dla fazy *extention* zdecydowano o przedstawieniu wszystkich wyników łącznie, mając świadomość faktu, iż część danych została już zaprezentowana w poprzednich rozdziałach.

**Tabela 114. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań *GUARDIAN 1, GUARDIAN 3* i fazy extention (*GUARDIAN 2)***

| Cecha | | Typ zabiegu | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Duży | Mały | Ogółem |
| Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N | | 13 | 21 | 33 |
| Grupa wiekowa | 12-17 lat | 1 | 0 | 1 |
| Liczba zabiegów chirurgicznych, n | | 15 | 26 | 41 |
| Rodzaj zabiegu, n | ortopedyczne | 132 | 0 | 13 |
| | dentystyczne | 0 | 19 | 19 |
| | ogółem | 2 | 7 | 9 |

## 9.3.1. Skuteczność kliniczna

### 9.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Doskonałą odpowiedź hemostatyczną w trakcie zabiegu zdefiniowano jako mniejszą niż spodziewana utratę krwi, natomiast dobrą jako utratę krwi zgodną z oczekiwaniami. W badaniu *GUARDIAN* 2 doskonała skuteczność hemostatyczną zaraportowano w przypadku zabiegu dużego w 61% wszystkich zabiegów, podczas gdy w przypadku zabiegu małego w 50% wszystkich zabiegów.

Ponadto, odsetek zabiegów dla których uzyskano dobrą skuteczność hemostatyczną wynosił w badaniu *GUARDIAN 2* w przypadku zabiegu dużego – 38,5%, podczas gdy małego -46,2%.

**Tabela 115. Skuteczność hemostatyczna – NovoEight - *GUARDIAN 1, GUARDIAN 3 oraz GUARDIAN 2***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | Liczba zdarzeń / liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu** | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | |
| ***GUARDIAN 1, 2, 3^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 8/13[1] (61,5) |
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | 13/21[2] (50) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | |
| ***GUARDIAN 1, 2, 3^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 5/13[1] (38,5) |
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | 12/21[2] (46,2) |
| **Brak danych** | | | | |
| ***GUARDIAN 1, 2, 3^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 0 (0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | 1/21[2] (3,8) |
| **Odpowiedź hemostatyczna po osiągnięciu homeostazy** | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | |
| ***GUARDIAN 1, 2, 3^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 7/13[1] (53,8) |
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | bd |
| **Odpowiedź dobra** | | | | |
| ***GUARDIAN1, 2, 3 ^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 6/13[1] (46,2) |
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | bd |
| **Brak danych** | | | | |
| ***GUARDIAN 1, 2, 3^*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 13 | 0 (0) |
| | | **Zabieg mały** Profilaktyka i leczenie śródoperacyjne | 21 | bd |

1) Wynik w postaci liczby pacjentów (u 2 pts przeprowadzono po 2 zabiegi równocześne, ale niezależne od siebie). 2) Wynik w postaci liczby zdarzeń; ^w przypadku zabiegu dużego, uwzględniono dane z badania *GUARDIAN* 1 i 2

### 9.3.2. Dawka FVIII

W badaniu *GUARDIAN 2* podano, iż mediana dawki FVIII zużytej w przypadku zabiegu małego wynosiła 49,5 (zakres:22-746) IU/kg m.c. , podczas gdy w przypadku zabiegu dużego – 684 (zakres : 219-1502) IU/kg m.c.

**Tabela 116. Dawka FVIII – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki około zabiegowej**

| Cecha | Typ zabiegu | | |
|---|---|---|---|
| | Duży | Mały | Ogółem |
| **Mediana zużycia FVIII, IU/kg (zakres)** | 684 (219-1502) | 49,5 (22-746) | bd |

### 9.3.3. Bezpieczeństwo

#### 9.3.3.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *GUARDIAN 2* podano, iż w trakcie dużych zabiegów zarejestrowano 5 zdarzeń niepożądanych, wśród których wymieniono parestezję, alergię, wymioty, krwotok i bóle stawów. Podczas fazy *extention* wystąpił jeden zgon, który uznano za niezwiązany z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 117. Zdarzenie niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki około zabiegowej**

| Punkt końcowy | n |
|---|---|
| **Zdarzenia niepożądane** | 5 |

## 9.4.Leczenie doraźne

### 9.4.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *GUARDIAN 7* dla populacji chorych przyjmujących leczenie doraźne dostępne były dane z zakresu częstości krwawień.

#### 9.4.1.1. Częstość krwawień

W badaniu *GUARDIAN 7* podano, iż w grupie chorych stosujących NovoEight® w ramach doraźnego leczenia krwawień mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem wynosiła odpowiednio dla populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat 44,40 epizodu/rok podczas gdy dla populacji ogółem (bez względu na wiek) -74,4 epizodu/rok.

**Tabela 168. Częstość krwawień – NovoEight® stosowany w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Mediana (IQR) | Średnia [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | | |
| ***GUARDIAN 7*** | Wiek 12-17 lat, PTP | Leczenie doraźne | 224,1 (2–345) ED[c] | 1 | 44,72 (-) | - |
| | Ogółem | | | 17 | 74,40 (43,49) | 65,75 [54,52-79,28] |

a) średnia (zakres)

### 9.4.2. Jakość życia

W dokumencie EMA [45] zamieszczono informację, że ocenę jakości życia przeprowadzono również w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja). Poza wymienionymi domenami narzędzie EQ-5D zawiera wizualną skalę analogową (VAS).

W zakresie domen: zdolność poruszania się oraz ból/dyskomfort pacjenci zgłaszali problemy z poruszaniem się oraz umiarkowany ból zarówno przed jak i po zakończeniu badania, prawdopodobnie były one związane ze schorzeniem, na które cierpią. W ocenie pozostałych domen pacjenci nie zgłaszali nieprawidłowości. W zakresie średniej zmiany liczby punktów uzyskanych za pomocą skali analogowej VAS uzyskano niewielką poprawę o 2,5 punktu. Niemniej jednak rejestrowano również poprawę o 67 punktów.

Całkowita liczba punktów w skali EQ-5D była obliczona dla każdego pacjenta przed i po zakończeniu badania. Średnia liczba punktów w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 0,725 (zakres: -0,181; 1,00). Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w odniesieniu do wartości wyjściowej była niewielka i wynosiła 0,008.

Pacjenci, którzy przebyli zabieg chirurgiczny zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza przed zabiegiem i w momencie powrotu do dawkowania w ramach profilaktyki sprzed zabiegu.

W powyższym okresie zanotowano poprawę w skali EQ-5D VAS o 11,1 punktu, natomiast w całkowitej liczbie punktów w skali EQ-5D o 0,041 punktów.

# 10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO AFSTYLA® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej Afstyla® stosowanej w ramach profilaktyki spersonalizowanej. Odnaleziono jedno prospektywne, jednoramienne eksperymentalne badania kliniczne III fazy (*Mahlangu 2016*).

Celem badania *Mahlangu 2016* była ocena efektywności klinicznej lonoctocog (Afstyla®), stosowanego w ramach profilaktyki standardowej, profilaktyki okołozabiegowej, jak również leczenia doraźnego krwawień *(on- demand)*.

Do udziału w badaniu *Mahlangu 2016* zakwalifikowano dorosłych oraz dzieci od 12 do 65 roku życia z ciężką postacią hemofilii typu A (sHA, FVIII < 1%).

W badaniu podano, iż wszyscy pacjenci uprzednio leczeni zostali produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, ang. *previously treated patients*). Liczba dni ekspozycji na leczenie przed włączeniem do badania wyniosła w badaniu >150 (EDs).

Dawkowanie lonoctocog (Afstyla®) ustalone zostało przez lekarzy w oparciu o schemat leczenia stosowany przed włączeniem pacjentów do badania, wytyczne WFH *(World Federation of Hemophilia)*, jak również rodzaj zabiegu chirurgicznego w grupie pacjentów leczonych okołooperacyjnie. W przypadku terapii doraźnej (ang. *on-demand*), dawkowanie oraz częstość stosowania produktu ustalona została w oparciu o wytyczne WFH *(World Federation of Hemophilia)*, uwzględniające miejsce oraz intensywność krwawienia.

W badaniu *Mahlangu 2016* skumulowana liczba dni ekspozycji na leczenie (EDs) wyniosła 14 306. W przypadku 120 pacjentów wyniosła ≥ 50 EDs, natomiast u 52 osób ≥ 100 EDs.

Krótką charakterystykę badania przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane odnośnie charakterystyki badania przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 118. Charakterystyka badania dla Afstyla®**

| *Nazwa badania* | *Metodyka* | *N* | *Populacja* | *Interwencja* | *Punkty końcowe* |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mahlangu 2016** | *Prospektywne jednoramienne, badanie eksperymentalne, faza I/III* | *175* | ciężka HA, PTP<br>wiek: mediana (zakres): 29,5 (12-64) | Profilaktyka standardowa:<br>Afstyla® i.v. w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień lub od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. lub inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia.<br>Profilaktyka okołozabiegowa:<br>Zindywidualizowany schemat dawkowania w oparciu o rodzaju zabiegu chirurgicznego<br>i status kliniczny pacjenta, dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu operacyjnym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną w wytycznych WFH. | ✓ Skuteczność hemostatyczna;<br>✓ Liczba krwawień;<br>✓ Częstość krwawień<br>✓ Dawka cz. FVIII (m.in. zużycie leku, wielkość dawki)<br>✓ Utrata pacjentów z powodu AEs;<br>✓ Zdarzenia niepożądane (AEs);<br>✓ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);<br>✓ Immunogenność (poziom inhibitora). |

| | |
|---|---|
| | Leczenie doraźne: zgpdnie z wytcznymi WFH |

## 10.2. Profilaktyka długoterminowa

### 10.2.1. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej lonoctocog (Afstyla®), stosowanego w ramach profilaktyki standardowej u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Częstość krwawień (asBR, ABR, krwawienia spontaniczne w zależności od lokalizacji);
- Liczba krwawień;
- Liczba pacjentów z krwawieniami (określona jako odsetek chorych bez przypadków krwawienia tj. *„zero bleeds”);*
- Dawka cz. FVIII (wielkość dawki, zużycia leku/na pacjenta/rok).

Ocenę skuteczności klinicznej lonoctocog (Afstyla®) przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku.

#### 10.2.1.1. Częstość krwawień

W ramach punktu końcowego analizowano: [1] roczną częstość występowania spontanicznych krwawień (sABR), [2] roczną częstość krwawień ogółem (ABR), zdefiniowaną jako wystąpienie wszystkich epizodów krwawień (bez względu na ich typ). Oceny wystąpienia krwawień dokonywał pacjent dla krwawień, których terapia odbywała się w domu, lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu.

- *Częstość krwawień ogółem (ABR)*

Mediana krwawień ogółem (ABR), w populacji u której produkt leczniczy Afstyla® w ramach profilaktyki stosowano 2-3 razy w tygodniu wyniosła 1,14 (IQR: 0,0; 4,2), natomiast średnia wartość ABR wynosi 3,11 (SD: 5,05).

- *Częstość krwawień spontanicznych (sABR)*

Wśród pacjentów stosujących profilaktykę z zastosowaniem leku Afstyla® (2-3 razy w tygodniu), mediana spontanicznych krwawień (sABR) wyniosła 0,0 (IQR: 0,0; 2,4), natomiast średnia wartość dla krwawień spontanicznych (sABR) wynosi 2,10 (SD: 4,76).

**Tabela 119. Roczna częstość krwawień, u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® w ramach profilaktyki standardowej**

| Sposób przedstawienia danych | Populacja | Rodzaj Interwencji | Ogółem N=146 | 3xtydzień N=79 | 2xtydzień N=47 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem** | | | | | |
| **Mediana (IQR)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | 1,14 (0,0; 4,2) | 1,93 (0,0; 4,9) | 0 (0,0;3,3) |
| **Średnia (SD)** | | | 3,11 (5,05) | 3,34 (4,26) | 3,27 (6,83) |
| **Częstość/rok*(95% CI)** | | | 2,6 (2,3; 2,9) | 2,9 (2,5;3,4) | 2,4 (1,9; 3,0) |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| **Mediana (IQR)** | | Profilaktyka standardowa | 0 (0,0; 2,4) | 0 (0,0; 3,6) | 0 (0,0; 1,1) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Średnia (SD)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | 2,10 (4,76) | 2,33 (3,87) | 2,33 (6,67) |
| **Częstość/rok**(95% CI)** | | 1,6 (1,3;1,18) | 1,9 (1,6; 2,3) | 1,3 (1,0; 1,8) |

*Liczba krwawień na pacjenta/rok, obliczona z modelu Poisson'a; ** Oszacowano jako liczbę spontanicznych krwawień na pacjenta/rok w oparciu o model Poisson'a.

#### 10.2.1.2. Liczba krwawień

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Mahlangu 2016* analizowano epizody krwawień. Oceny dokonywał pacjent, w przypadku krwawień których terapia odbywała się w domu lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu. Epizody krwawień zostały sklasyfikowane jako spontaniczne, jeśli występowały bez „widocznych" przyczyn zewnętrznych lub urazu mogącego prowadzić do krwawienia.

U 146 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu *Mahlangu 2016,* stosujących w ramach profilaktyki standardowej produkt leczniczy Afstyla® odnotowano wystąpienie łącznie 258 epizodów krwawień wymagających leczenia. Ponadto, autorzy podali, iż spośród krwawień spontanicznych zdecydowana większość wystąpiła w obrębie stawów (147 epizodów), ponadto w przypadku kolejnych 11 epizodów, krwawienia te miały umiejscowienie domięśniowe.

**Tabela 120. Liczba krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® – profilaktyka standardowa**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba (%) zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem wymagające leczenia** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | Bd | 146 | 258 (bd) |
| **Krwawienia spontaniczne dostawowe** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 146 | 147 (94,2) |
| **Krwawienia spontaniczne domięśniowe** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | Bd | 146 | 11 (7,1) |
| **Krwawienia spontaniczne inne** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | Bd | 146 | 12 (7,7) |

#### 10.2.1.3. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *Mahlangu 2016* podano również informacje odnośnie do odsetka chorych, u których w trakcie stosowania cz. FVIII nie odnotowano wystąpienia przypadków krwawienia tj. *„zero bleeds"*.

Autorzy badania podali, iż wskaźnik *„zero bleeds´* wynosił 43%.

**Tabela 121. Liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla®, u których nie wystąpiły krwawienia *„zero bleeds”* - profilaktyka standardowa**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | bd | 146 | 63* (43) |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 10.2.2. Dawka cz. FVIII

Mediana pojedynczej dawki na infuzję, w przypadku gdy produkt leczniczy Afstyla® przyjmowano w ramach profilaktyki standardowej wyniosła 31 IU/kg (IQR: 27; 40).

Mediana rocznego zużycia cz. FVIII na pacjenta wyniosła 4 283 IU/kg, natomiast średnie zużycie Afstyla® w ciągu roku wynosiło 4 494 IU/kg (SD: 1778,17).

Podczas badania *Mahlangu 2016* zaobserwowano malejący odsetek pacjentów stosujących lek Afstyla® co 2 dzień oraz 3 razy w tygodniu, obserwowano natomiast tendencję wzrostową jeśli chodzi o zastosowanie leku 2 razy w tygodniu.

**Tabela 122. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka standardowa**

| Punkt końcowy/sposób przedstawienia | Populacja | Rodzaj Interwencji | Ogółem N=146 | 3x tydzień N=79 | 2x tydzień N=47 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Wielkość dawki [IU/kg]** | | | | | |
| **Mediana (IQR)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | 31 (27; 40) | 30 (26; 38) | 35 (30; 41) |
| **Roczne zużycie leku [IU/kg]** | | | | | |
| **Mediana (IQR)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | 4283 (bd) | 4514 (bd) | 3669 (bd) |
| **Średnia (SD)** | | | 4494 (1778,17) | 4769 (1237,42) | 3974 (2396,93) |

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstotliwości dawkowania lonoctocog (Afstyla®) w ramach profilaktyki, przed oraz po zakończeniu badania.

**Tabela 123. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka standardowa**

| Dawkowanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Przed rozpoczęciem badania N=48 | Na końcu badania N=48 |
|---|---|---|---|---|
| **Co 2 dzień** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa | 9 (19) | 4 (8) |
| **3× na tydzień** | | | 25 (52) | 18 (38) |
| **2× na tydzień** | | | 6 (12) | 17 (35) |
| **Inne** | | | 8 (17) | 9 (19) |

## 10.3. Profilaktyka okołozabiegowa

### 10.3.1. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej lonoctocog (Afstyla®), stosowanego w ramach profilaktyki okołozabiegowej przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe: skuteczność hemostatyczną (wg 4-stopniowej skali) oraz dawkę cz. FVIII (mediana dawki leku zużyta przed i śródpoperacyjnie).

Ocenę wyników przeprowadzono dla 13 (16 procedur chirurgicznych) pacjentów, którzy w trakcie trwania badania wymagali zastosowania leczenia operacyjnego. U pacjentów wykonano następujące zabiegi: ekstrakcja zębów mądrości [n=1], operacja przepukliny brzusznej [n=1], wymiana stawu łokciowego [n=1], plastyka stawu łokciowego [n=1], alloplastyka stawu kolanowego [n=5], cholecystektomia n=[1], połączone wydłużanie ścięgna Achillesa i prostowanie palucha prawej nogi [n=1], obrzezanie [n=3], operacyjna metoda otwartej repozycji i zespolenia złamania prawej kostki [n=1] oraz usunięcie tymczasowego zespolenia medycznego z prawej kostki [n=1].

#### 10.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Skuteczność profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem leku Afstyla® analizowano w oparciu o 4-stopniową skalę, w której odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: doskonałą *(excellent)*, dobrą *(good)*, dostateczną/umiarkowaną *(moderate)*, złą/brak odpowiedzi *(poor/not reponse)*. Sumę wystąpienia odpowiedzi doskonałej oraz dobrej autorzy publikacji definiowali jako sukces terapii.

U wszystkich pacjentów poddanych ocenie, produkt leczniczy Afstyla® okazał się skuteczną opcją terapeutyczną w okołooperacyjnej profilaktyce krwawień. W przypadku 15 na 16 (93,75%) procedur chirurgicznych skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą. Jedynie w przypadku jednego chorego skuteczność hemostatyczną oceniono jako dobrą (6,25%).

**Tabela 124. Skuteczność hemostatyczna produktu leczniczego Afstyla®- profilaktyka okołozabiegowa**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba (%) zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocena doskonała *(excellent)*** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | Bd | 13 | 15 (93,75)^ |
| **Ocena dobra *(good)*** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | Bd | 13 | 1 (6,52)^ |
| **Ocena dostateczna/umiarkowaną *(moderate)*** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 13 | 0 (0) |
| **Ocena zła/brak odpowiedzi *(poor/no response)*** | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | bd | 13 | 0 (0) |

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych

## 10.4. Dawka cz. FVIII

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Mahlangu 2016* mediana dawki leku zużytej przed/śródoperacyjnie wyniosła 89,36 IU/kg. (zakres: 40,45-108,58)

**Tabela 125. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka okołozabiegowa**

| Punkt końcowy | Populacja | Rodzaj Interwencji | N | Mediana (zakres) |
|---|---|---|---|---|
| **Wielkość dawki [IU/kg]** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 13 | 89,36 (40,45-108,58) |

## 10.5. Leczenie doraźne

### 10.5.1. Skuteczność kliniczna

Autorzy publikacji *Mahlangu 2016*, analizowali skuteczność kliniczną produktu leczniczego Afstyla® w leczeniu doraźnym krwawień w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Skuteczność hemostatyczna (odpowiedź na leczenie wg 4-stopniowej skali);
- Częstość krwawień (ABR, sABR);
- Liczba krwawień (liczba krwawień wymagająca leczenia, krwawienia wymagające zastosowania 1, 2 oraz ≥3 infuzji leku);
- Dawka cz. VIII (wielkość dawki, skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia).

Ocenę skuteczności klinicznej lonoctocog (Afstyla®) przeprowadzono, u wszystkich pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku.

#### 10.5.1.1. Skuteczność hemostatyczna

Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej produktu leczniczego Afstyla®, stosowanego w leczeniu ciężkiej hemofilii A, u pacjentów leczonych uprzednio czynnikiem FVIII przedstawiono w prospektywnym, jednoramiennym badaniu eksperymentalnym *Mahlangu 2016*.

Ocenę niniejszego punktu końcowego przeprowadzono w oparciu o 4-stopniową skalę, na podstawie informacji otrzymanych od pacjentów, uwzględniających liczbę dawek leku wymaganych do opanowania epizodu krwawienia.

Skuteczność hemostatyczną w ramach 4-stopniowej skali definiowano jako: doskonałą *(excellent)*, dobrą *(good)*, dostateczną/umiarkowaną *(moderate)*, złą/brak odpowiedzi *(poor/not reponse)*. Sumę wystąpienia odpowiedzi doskonałej oraz dobrej autorzy publikacji definiowali jako sukces terapii.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Mahlangu 2016*, leczonych produktem Afstyla® 2-3 x na tydzień, doskonałą odpowiedź hemostatyczną zaraportowano w przypadku 72,2% zdarzeń. Analogicznie odsetek dobrej odpowiedzi hemostatycznej wynosił w badaniu - 21,6%. Stąd sukces terapii dotyczył 93,8% krwawień. W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia braku odpowiedzi na terapię. Mediana dawki koniecznej celem opanowania krwawienia wynosiła w przypadku oceny doskonałej 32,2 IU/kg, oceny dobrej 43,2 IU/kg podczas gdy oceny dostatecznej 93,4 IU/kg.

**Tabela 126. Skuteczność hemostatyczna produktu leczniczego Afstyla® – leczenie doraźne***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń (%) | Mediana dawki (IU/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ocena doskonała *(excellent)*** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 603 (72,2) | 32,2 |
| **Ocena dobra *(good)*** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 180 (21,6) | 43,2 |
| **Ocena dostateczna/umiarkowaną *(moderate)*** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 52 (6,2) | 93,4 |
| **Ocena zła/brak odpowiedzi *(poor/no response)*** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 0 (0) | n/a |

*W ocenie punktu końcowego autorzy publikacji *Mahlangu 2016* uwzględnili dane dla populacji ogółem, tj. pacjentów stosujących produkt Afstyla® doraźne oraz w ramach profilaktyki krwawień. Dane dla niniejszego punktu końcowego uwzględniono w części dotyczącej leczenia doraźnego, ze względu na fakt iż, znacznie więcej epizodów krwawień obserwowano wśród pacjentów leczonych doraźnie (590 epizodów krwawień (N=27) vs 258 epizodów krwawień (N= 146) w ramach profilaktyki)

#### 10.5.1.2. Częstość krwawień

W ramach punktu końcowego analizowano: [1] roczną częstość występowania spontanicznych krwawień (sABR), [2] roczną częstość krwawień ogółem (ABR), zdefiniowaną jako wystąpienie wszystkich epizodów krwawień (bez względu na ich typ). Oceny wystąpienia krwawień dokonywał pacjent dla krwawień, których terapia odbywała się w domu, lub lekarz, jeśli leczenie prowadzono w szpitalu.

*Częstość krwawień ogółem (ABR)*

Mediana krwawień ogółem (ABR) wyniosła 19,64 (IQR: 6,2; 46,5), natomiast liczba krwawień przypadająca na pacjenta w roku wyniosła 24,9 (95%CI: 23,0; 27,0).

*Częstość krwawień spontanicznych (sABR)*

Wśród pacjentów stosujących doraźnie lek Afstyla® mediana spontanicznych krwawień (asBR) wyniosła 11,73 (IQR: 2,8; 36,5), natomiast liczba spontanicznych krwawień, przypadająca na pacjenta w roku wyniosła 19,5 (95% CI: 17,8; 21,3).

**Tabela 127. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® – leczenie doraźne**

| Punkt końcowy/sposób przedstawienia danych | Populacja | Rodzaj Interwencji | Ogółem N=27 |
|---|---|---|---|
| **Krwawienia ogółem (ABR)** | | | |
| **Mediana (IQR)** | | Leczenie doraźne | 19,64 (6,2; 46,5) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Średnia (SD)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | | 31,14 (35,56) |
| **Częstość/rok**(95% CI)** | | | 24,9 (23,0; 27,0) |
| **Krwawienia spontaniczne (sABR)** | | | |
| **Mediana (IQR)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Leczenie doraźne | 11,73 (2,8; 36,5) |
| **Średnia (SD)** | | | 24,84 (33,84) |
| **Częstość/rok*(95% CI)** | | | 19,5 (17,8; 21,3) |

*Liczba krwawień spontanicznych na pacjenta/rok, obliczona z modelu Poisson'a; ** Oszacowano jako liczbę krwawień na pacjenta/rok w oparciu o model Poisson'a

#### 10.5.1.3. Liczba krwawień

W ramach punktu końcowego analizowano ogólną liczbę krwawień oraz liczbę krwawień spontanicznych w zależności od ich umiejscowienia.

Łącznie w badaniu *Mahlangu 2016* odnotowano wystąpienie 590 (69,58%) epizodów krwawienia wymagających leczenia.

Najwyższy odsetek krwawień spontanicznych odnotowano w stawach– krwawienia do stawów stanowiły ogółem 91,1% wszystkich przypadków, krwawienia do mięśni stanowiły 12,0%, a do innych miejsc 12,4%.

Ponadto autorzy badania podali, iż odsetek krwawień wymagających podania jednej infuzji cz. FVIII wynosił 80,9%.

**Tabela 128. Liczba krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla®- leczenie doraźne***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N* | Liczba zdarzeń (%) | Mediana dawki (IU/kg)^ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba krwawień ogółem wymagających leczenia** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 27 | 590 (69,58) | - |
| **Krwawienia spontaniczne dostawowe** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Leczenie doraźne | Bd | 27 | 419 (91,1) | - |
| **Krwawienia spontaniczne domięśniowe** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Leczenie doraźne | Bd | 27 | 55 (12,0) | - |
| **Krwawienia spontaniczne inne** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Leczenie doraźne | Bd | 27 | 57 (12,4) | - |
| **Liczba krwawień wymagająca zastosowania leku Afstyla® (w ocenie lekarza/badacza)** | | | | | | |

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N* | Liczba zdarzeń (%) | Mediana dawki (IU/kg)^ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 835 (100) | 34,7 |
| **Krwawienia wymagające 1 infuzji** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 686 (80,9) | 31,2 |
| **Krwawienia wymagające 2 infuzji** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 107 (12,6) | 35,6 |
| **Krwawienia wymagające ≥ 3 infuzji** | | | | | | |
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne | Bd | 173 | 55 (6,5) | 37,6 |

*W ocenie punktu końcowego autorzy publikacji *Mahlangu 2016* uwzględnili dane dla populacji ogółem, tj. pacjentów stosujących produkt Afstyla® doraźne oraz w ramach profilaktyki krwawień. Dane dla niniejszego punktu końcowego uwzględniono w części dotyczącej leczenia doraźnego, ze względu na fakt iż, znacznie więcej epizodów krwawień obserwowano wśród pacjentów leczonych doraźnie (590 epizodów krwawień (N=27) vs 258 epizodów krwawień (N= 146) w ramach profilaktyki); ^Mediana dotyczy pierwszej dawki leku (i.v.)

### 10.5.2. Dawka cz. FVIII

Mediana pojedynczej dawki na infuzję w przypadku, gdy produkt leczniczy Afstyla® stosowano w celu doraźnego leczenia krwawień wyniosła 30 IU/kg (IQR: 25; 40).

Mediana dawki koniecznej do zatrzymania pojedynczego epizodu krwawienia wynosiła 34,7 IU/kg m.c.

**Tabela 129. Dawka produktu leczniczego Afstyla® - stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Punkt końcowy | Populacja | Rodzaj Interwencji | N | Mediana (IQR) |
|---|---|---|---|---|
| **Wielkość dawki [IU/kg]** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Leczenie doraźne | 27 | 30 (25;40) |
| **Dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne | 173 | 34,7 (bd |

## 10.6. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa lonoctocog (Afstyla®) stosowanego łącznie w ramach profilaktyki standardowej, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej przedstawiono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- Zdarzenia niepożądane ogółem;

- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Immunogenność leku (poziom inhibitora);

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

### 10.6.1. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs

Autorzy badania *Mahlangu 2016* wskazali, iż nie odnotowano przypadków utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 130. Utrata z powodu AE - Afstyla®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Mahlangu 2016*** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 0 (0) |

### 10.6.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wśród 174 pacjentów uczestniczących w badaniu *Mahlangu 2016*, odnotowano wystąpienie 325 zdarzeń niepożądanych u 121 pacjentów (69,5%).

Spośród wszystkich 325 zdarzeń niepożądanych zaledwie 19 związanych było z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u 7,5% pacjentów uczestniczących w badaniu.

U 54% pacjentów odnotowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały przebieg łagodny, u 24,7% chorych zdarzenia te miały charakter umiarkowany, podczas gdy u jedynie 2,9% pacjentów odnotowano poważny przebieg AE.

**Tabela 131. Zdarzenia niepożądane ogółem -Afstyla®**

| Punkt końcowy | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AEs ogółem** | Dzieci i dorośli, PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 325 | 121 (69,5) |
| **AEs związane z badaniem** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 292 | 113 (64,9) |
| **AEs związane z leczeniem (ogółem)** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 19 | 13 (7,5) |
| **Poważne AEs związane z leczeniem** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 6 | 5 (2,9) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Umiarkowane AEs związane z leczeniem** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 61 | 43 (24,7) |
| **Łagodne AEs związane z leczeniem** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | Bd | 174 | 225 | 94 (54,0) |

### 10.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania *Mahlangu 2016*, podali, iż ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 4,6% pacjentów (liczba zdarzeń wynosi 10). W przypadku 0,6% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane leczeniem.

**Tabela 132. Ciężkie zdarzenia niepożądane - Afstyla®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/ N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| **SAEs ogółem** | PTP, 12-65 lat | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 8 (4,6)/10 |
| **SAEs związane z badaniem (ogółem)** | PTP, 12-65 lat | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 7 (4,0)/9 |
| **SAEs związane z leczeniem (ogółem)** | PTP, 12-65 lat | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 1 (0,6)/bd |

### 10.6.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Mahlangu 2016* oceniano zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów.

Zastosowanie produktu leczniczego Afstyla® w ramach profilaktyki lub leczenia doraźnego związane było z niską częstością występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wynoszącą ≤ 10,3%. Zapalenie nosogardzieli odnotowano u 10,3% pacjentów uczestniczących w badaniu, natomiast ból stawów oraz ból głowy u odpowiednio 9,8% i 6,9% pacjentów.

**Tabela 133. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Afstyla®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zapalenie noso-gardzieli** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 22 | 18 (10,3) |
| **Ból stawów** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 19 | 17 (9,8) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ból głowy** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 13 | 12 (6,9) |

## 10.7. Immunogenność

Autorzy badania *Mahlangu 2016* wskazali, iż zarówno w populacji ogółem jak również w populacji pacjentów, których liczba dni ekspozycji nie przekraczała 50 ED nie odnotowano przypadków występowania inhibitora.

**Tabela 134. Immunogenność (wystąpienie inhibitora) - Afstyla®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | % zdarzeń (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Występowanie inhibitora** | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 174 | 0 (0,0; 2,1) |
| | Dzieci i dorośli (12-65 r.ż), PTP | Profilaktyka standardowa/ leczenie doraźne/profilaktyka okołooperacyjna | bd | 120 | 0 (0,0; 3,0) |

# 11. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO ELOCTA® W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2 eksperymentalne badania kliniczne: częściowo randomizowane badanie kliniczne *A-LONG [24, 25, 29]* i prospektywne badanie nierandomizowane *ASPIRE [26, 27]*) oceniające efektywność produktu leczniczego Elocta® w ramach profilaktyki spersonalizowanej, standardowej oraz leczenia krwawień w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Dodatkowo, w publikacji *Mahlangu 2016* przedstawiono zbiorcze dane dotyczące profilaktyki okołozabiegowej pochodzące z badań *A-LONG, A-LONG* Kids oraz fazy *extention* dla obu badań –badanie *ASPIRE* [28].

Do badań włączono mężczyzn w co najmniej 12 lat z ciężką hemofilią typu A (sHA, FVIII < 1%), uprzednio leczonych (PTP). Autorzy nie przeprowadzili analizy w podgrupach ze względu na wiek chorych, stąd brak jest wyników uwzględniających jedynie dane dla docelowej populacji pacjentów. Pacjenci przyjmowali Elocta® (efmoroktokog alfa) w celu profilaktyki spersonalizowanej, standardowej lub leczenia krwawień (w obu badaniach *A-LONG* i *ASPIRE*).

W tabeli poniżej przedstawiono krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań. Szczegółowe charakterystyki badań zamieszczono natomiast w Aneksie.

**Tabela 135. Charakterystyka badań dla Elocta®**

| Nazwa badania | Metodyka | N | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | Prospektywne, częściowo randomizowane badanie fazy III | 165 | Ciężka HA, PTP<br>Mediana wieku (zakres): 30 (12-65) lat | Profilaktyka standardowa: Elocta i.v. w dawce 65 IU/kg co tydzień<br>Profilaktyka spersonalizowana: Elocta i.v. w dawce 25-65 IU/kg stosowana co 3-5 dni<br>Leczenie doraźne: Elocta i.v. w dawce 10-50 IU/kg w razie wystąpienia epizodu krwawienia | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniem, dawka FVIII, jakość życia, bezpieczeństwo |
| ***ASPIRE*** | Prospektywne, nierandomizowane badanie fazy III bez grupy kontrolnej w schemacie grup równoległych | 150 | Ciężka HA, PTP | Profilaktyka standardowa: Elocta i.v. w dawce 65 IU/kg co tydzień<br>Profilaktyka spersonalizowana: Elocta i.v. w dawce 25-60 IU/kg stosowana co 3-5 dni lub 20-65 IU/kg w dniu 1. oraz 40-65 IU/kg w dniu 4.<br>Leczenie doraźne: Elocta i.v. w dawce 10-50 IU/kg w razie wystąpienia epizodu krwawienia | Skuteczność hemostatyczna, częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniem, dawka FVIII bezpieczeństwo |

## 11.2. Profilaktyka długoterminowa

### 11.2.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Elocta® w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej oceniano następujące punkty końcowe:

- *Skuteczność hemostatyczna (A-LONG, ASPIRE);*
- *Częstość krwawień (A-LONG, ASPIRE);*
- *Liczba krwawień (A-LONG, ASPIRE);*
- *Liczba pacjentów z krwawieniami (A-LONG, ASPIRE);*
- *Dawka FVIII (A-LONG, ASPIRE).*

W badaniu *A-LONG* wyniki analizowano w ramach grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT). W badaniu *ASPIRE* analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę rFVIIIFc (nie obejmowała danych zbieranych w okresach chirurgicznych/rehabilitacyjnych i kiedy między kolejnymi wlewami upłynęło >28 dni w przypadku pacjentów objętych profilaktyką).

#### 11.2.1.1. Skuteczność hemostatycza

W badaniu *A-LONG* ocenę skuteczności hemostatycznej dokonywał pacjent w 4- stopniowej skali w ciągu 8-12 godzin po otrzymaniu infuzji. Odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako doskonała w 28% przypadków oraz jako dobra w 49% przypadków.

Pacjenci z badania *ASPIR*E ocenili skuteczność hemostatyczną produktu leczniczego Elocta® jako doskonałą lub dobrą w 73% przypadków.

**Tabela 136. Skuteczność hemostatyczna – Elocta®**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | Liczba zdarzeń | % odpowiedzi |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/ leczenie doraźne[b] | bd | 860 | 28 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/ leczenie doraźne[b] | bd | 860 | 49 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dostateczna** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana /leczenie doraźne[b] | bd | 860 | 22 |
| **Brak odpowiedzi na leczenie** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/ leczenie doraźne[b] | bd | 860 | <1 |

a) mediana (zakres); b) wyniki podano łącznie niezależnie od celu leczenia

#### 11.2.1.2. Częstość krwawień

W badaniu *A-LONG* średni roczny wskaźnik ABR dla krwawień ogółem wynosił 8,9 (95% CI: 55; 14,5) oraz 2,9 (95% CI: 2,3; 3,7) odpowiednio dla ramienia profilaktyki standardowej oraz spersonalizowanej.

Wartości ABR pozostawały niskie przez cały czas trwania badania *ASPIRE*. Mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem w ramieniu profilaktyki standardowej wynosiła 2,2 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej – 0,7 epizodu/rok.

**Tabela 137. Częstość krwawień – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | ABR |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 3,6 (1,9; 8,4)[a]<br>8,9 (5,5; 14,5)[b] |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 1,6 (0-4,7)[a]<br>2,9 (2,3; 3,7)[b] |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 27 | 2,2 (0,4; 5,1)[a] |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 110 | 0,7 (0,0-2,7)[a] |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 21 | 4,1 (1,2; 8,8)[a] |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 1,9 (0,0; 4,8) [a] |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 0,0 (0,0-2,0)[a] |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 27 | 1,5 (0,0; 2,7) [a] |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 110 | 0,1 (0,0-0,1)[a] |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 21 | 1,4 (0,4; 3,9) [a] |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 1,7 (0,0; 3,3) [a] |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 0,0 (0,0-1,8)[a] |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 27 | 0,5 (0,2-0,7)[a] |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 110 | 0,2 (0,0-1,1)[a] |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[c] lat | 21 | 0,9 (0,2; 3,0) [a] |

* mediana okresu obserwacji; a) mediana (IQR); b) średnia (95% CI); c) mediana (zakres)

**Tabela 138. Częstość krwawień z uwzględnieniem lokalizacji i etiologii – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | ABR mediana (IQR) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Krwawienia dostawowe-spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP, | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 0,0 (0,0; 3,8) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP, | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 0,0 (0,0-1,7) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)a lat | 27 | 1,0 (0,0; 2,5) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 117 | 0,0 (0,0-0,7)[a] |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 21 | 1,0 (0,0; 2,8) |
| **Krwawienia dostawowe-pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 0,0 (0,0; 2,0) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP, | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 0,0 (0,0-1,2) |
| **Krwawienia dostawowe- *target joint*** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP, pacjenci z ≥1 target joint *at baseline* | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 21 | 0,0 (0,0; 1,9) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP, pacjenci z ≥1 target joint *at baseline* | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 16 | 2,2 (0,3; 5,2) |
| | ≥12 lat, PTP, pacjenci z ≥1 target joint *at baseline* | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 71 | 0,7 (0,0-2,8) |
| | 12 lat, PTP, pacjenci z ≥1 target joint *at baseline* | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 16 | 5,0 (2,9; 11,0) |
| **Krwawienia domięśniowe-spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 0,0 (0,0; 0,0) |
| **Krwawienia domięśniowe-pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 0,0 (0,0; 0,0) |

a) mediana (zakres)

#### 11.2.1.3. Liczba krwawień

W badaniu *A-LONG* odnotowano łącznie 209 epizodów krwawień. Najwyższy odsetek stanowiły krwawienia spontaniczne.

Ogółem 662 (87,3%) epizodów krwawienia opanowano po podaniu 1 iniekcji, a 97,8% opanowano po ≤2 iniekcjach. Mediana (IQR) czasu między pierwszym i drugim wstrzyknięciem, przy epizodach wymagających podania >1 iniekcji wyniosła 30,9 godzin (24,5, 49,0).

**Tabela 139. Liczba krwawień ze względu na etiologię - Elocta® stosowana podczas profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń/ N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 92* |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 209 |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 60/92 (65) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 119/209 (57) |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 32/92 (35) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 87/209 (42) |
| **Inne krwawienia** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 0 |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 3/209 (1) |

* wyrażono jako liczbę zdarzeń; a) mediana (zakres)

**Tabela 140. Liczba krwawień ze względu na lokalizację – Elocta® stosowana podczas profilaktyki standardowej oraz spersonalizowanej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń/ N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 103* |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 224 |
| **Krwawienia dostawowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 67/103 (65) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 151/224 (67) |
| **Krwawienia domięśniowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 23/103 (22) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 35/224 (16) |
| **Krwawienia do tkanek miękkich** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 5/103 (5) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 24/224 (11) |
| **Krwawienia podskórne, dośluzówkowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 6/103 (6) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 11/224 (5) |
| **Krwawienia wewnętrzne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 2/103 (2) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 64 | 3/224 (1) |

* wyrażono jako liczba zdarzeń; pojedynczy epizod krwawienia może obejmować ≥1 lokalizację

#### 11.2.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *A-LONG* 4 (17,4%) chorych z ramienia profilaktyki standardowej nie doświadczyło krwawień w trakcie trwania badania. Odsetek ten w podgrupie chorych, stosujących Elocta® w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynosił 45,3%.

**Tabela 141. Liczba pacjentów z krwawieniami – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pacjenci którzy nie doświadczyli krwawień *„zero bleeds”*** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 4 (17,4) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 53 (45,3) |
| **Pacjenci z ≥1 krwawieniem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 19 (86,4) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 64 (54,7) |

a) mediana (zakres)

### 11.2.2. Dawka FVIII

Zarówno w badaniu *A-LONG,* jak i *ASPIRE*, znakomita większość epizodów krwawienia została zatrzymana po 1 infuzji. W próbie klinicznej *A-LONG* mediana dawki FVIII na tydzień wynosiła 65,6 IU/kg oraz 77,9 IU/kg odpowiednio w ramieniu profilaktyki standardowej oraz spersonalizowanej. Mediana dawki rFVIIIFc/epizod krwawienia w badaniu *A-LONG* wyniosła 30 IU/kg w ramieniu profilaktyki standardowej oraz 33 IU/kg m.c. w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej.

W badaniu *ASPIRE* medina dawki FVIII na tydzień wyniosła odpowiednio 79,5 (73,7-100,9, 65,7 (61,9-67,2),) oraz 70,6 (62,3-90,4) IU/kg m.c. dla profilaktyki spersonalizowanej, standardowej oraz zmodyfikowanej.

W badaniu *ASPIRE* mediana (IQR) dawki na krwawienie wynosiła 50,4 (30,4; 58,8), 33,7 (26,7; 54,0), 40,3 (31,5; 63,2) odpowiednio dla profilaktyki standardowej, spersonalizowanej i modyfikowanej.

**Tabela 142. Dawka FVIII – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja- | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mediana dawki/tydzień [IU/kg]** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 65,6 (59,4, 70,7)[a] |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 77,9 (54-141,5)[a] |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 27 | 65,7 (61,9-67,2)[c] |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 110 | 79,5 (73,7-100,9)[c] |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 21 | 70,6 (62,3-90,4)[c] |
| **Średnia wielkość dawki/tydzień [IU/kg] (SD)** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 65,8 (2,9) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 85,4 (19,3) |
| **Mediana wielkości dawki/infuzję [IU/kg]** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 30 |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 33 |
| **Mediana dawki koniecznej do opanowania krwawienia [IU/kg]** | | | | | |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 27 | 33,7 (IQR 26,7; 54,0) |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 117 | 50,4 (30,4-58,8) |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 21 | 40,3 (IQR 31,5; 63,2) |
| **Liczba infuzji, celem opanowania epizodu krwawienia** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 23 | 1 infuzja-80% przypadków |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 117 | 1 infuzja-86% przypadków |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 27 | 1 infuzja-91,5% przypadków |
| | | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 117 | 1 infuzja-82,5% przypadków |
| | | Profilaktyka modyfikowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 21 | 1 infuzja-85,7% przypadków |

* mediana okresu obserwacji; a) mediana (zakres); b) średnia (SD); c) mediana (IQR)

### 11.2.3. Bezpieczeństwo

W badaniach *A-LONG* oraz *ASPIRE* oceniano następujące punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa terapii:

- *Zgony;*
- *Utrata chorych z badania z powodu AE;*
- *Zdarzenia niepożądane ogółem;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane;*
- *Poszczególne zdarzenia niepożądane;*
- *Immunogenność.*

Oceny bezpieczeństwa dokonano w oparciu o dane wszystkich chorych którzy przyjęli co najmniej jedną infuzję FVIII.

#### 11.2.3.1. Zgony

W badaniu *A-LONG* zaraportowano 1 przypadek zgonu (samobójstwo pacjenta) w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej. W próbie klinicznej *ASPIRE* nie zaraportowano żadnego przypadku zgonu.

**Tabela 143. Zgony – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 0 (0,0) |
| | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 1 (0,61)* |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |
| | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |

a) mediana (zakres); b) wyniki podano łącznie bez względu na rodzaj zastosowanej profilaktyki/leczenie doraźne; *obliczono na podstawie dostępnych danych

#### 11.2.3.2. Utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych

W badaniu *A-LONG* dwóch (8,3%) pacjentów z ramienia profilaktyki standardowej zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Natomiast w próbie klinicznej *ASPIRE*, dla której okres obserwacji wynosił do 4 lat, w ramieniu profilaktyki nie zarejestrowano przypadków rezygnacji pacjenta z udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego.

**Tabela 144. Utrata pacjentów z powodu AE – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 2 (8,3)* |
| | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 0 (0,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |
| | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |

a) mediana (zakres); bd – brak danych; *obliczono na podstawie dostępnych danych

#### 11.2.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *A-LONG* zaraportowano wystąpienie 46 (18 pacjentów) zdarzeń wśród pacjentów otrzymujących profilaktykę standardową oraz 219 (80 chorych) otrzymujących profilaktykę spersonalizowaną.

Natomiast w badaniu *ASPIRE* zdarzeń niepożądanych doświadczyło ogółem 129 (86%) pacjentów.

**Tabela 145. Zdarzenia niepożądane ogółem – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki / leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%)/N zdarzeń |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 18 (75)/ 46 |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 80 (68,4)/219 |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana/ standardowa/zmodyfikowana/ Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 129 (86,0)/bd |

a) mediana (zakres); bd – brak danych

#### 11.2.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *A-LONG* podali, iż ciężkie zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem okresu okołooperacyjnego) obejmowały obrażenia twarzy, złamanie kości udowej, ból pleców z towarzyszącym omdleniem, hemartrozy, bóle mięśni, przepuklinę pachwinową, zespół niespokojnych nóg, kamicę nerkową, niewydolność oddechową, tachykardię i nadciśnienie. Częstość występowania SAE ogółem była porównywalna pomiędzy ocenianymi typami profilaktyki (~8%). Żadne z 17 zaraportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z podaniem FVIII.

W badaniu *ASPIRE* 17 (11,3%) pacjentów doświadczyło ≥1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE). Zaraportowano 22 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem okresów zarządzania okołooperacyjnego). Wszystkie SAE zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z podawanym FVIII i zostały rozwiązane przez czasowe ograniczenia w podawaniu leku. Żadne z nich nie doprowadziło do rezygnacji pacjenta z badania. Nie było doniesień o poważnych reakcjach alergicznych lub anafilaksji na FVIII, zdarzeń zakrzepowych i zgonach.

**Tabela 146. Ciężkie zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki/leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 2 (8,3)* |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 10 (8,5) |
| ***ASPIRE^*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/ spersonalizowana/ leczenie doraźne | 80,9 tyg | 150 | 17 (11,3)* |

*pacjenci którzy doświadczyli ≥1 SAE; a) mediana (zakres)

#### 11.2.3.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W obu analizowanych badaniach klinicznych do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaliczano: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

**Tabela 147. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej/ standardowej oraz leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Zapalenie nosogardzieli | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 1 (4,2) |
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Ból stawów | | 24 | 2 (8,3) |
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Infekcja górnych dróg oddechowych | | 24 | 0 (0) |
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Ból głowy | | 24 | 6 (25,0) |
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Grypa | | 24 | 0 (0) |
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | Gorączka | | 24 | 1 (4.2) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Zapalenie nosogardzieli | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 16 (13,7) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Ból stawów | | 118 | 10 (8,5) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Infekcja górnych dróg oddechowych | | 118 | 6 (5,1) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Ból głowy | | 118 | 5 (4,3) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Grypa | | 118 | 5 (4,3) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | Gorączka | | 118 | 3 (2,6) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa Profilaktyka spersonalizowana, Leczenie doraźne | Zapalenie nosogardzieli | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 37 (24,7) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Infekcja górnych dróg oddechowych | | 150 | 17 (11,3) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Upadek | | 150 | 14 (9,3) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Ból stawów | | 150 | 19 (12,7) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Ból głowy | | 150 | 13 (8,7) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Biegunka | | 150 | 15 (10,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Kaszel | | 150 | 9 (6,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | | Artropatia hemofilowa | | 150 | 15 (10,0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Wymioty | 150 | 6 (4,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Alergia sezonowa | 150 | 5 (3,3) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Zapalenie migdałków | 150 | 2 (1,3) |

* zdarzenia niepożądane występujące u ≥3% pacjentów; a) mediana (zakres)

#### 11.2.3.1. Immunogenność

Zarówno w badaniu *A-LONG*, jak i *ASPIRE* nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora FVIII.

**Tabela 148. Immunogenność – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej oraz leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 28 (<1-38)[a] tyg | 24 | 0 (0) |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 32,1 (9–54)[a] tyg | 118 | 0 (0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |
| | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka spersonalizowana | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 150 | 0 (0) |

a) mediana (zakres)

### 11.3. Profilaktyka okołozabiegowa

Podczas badania *A-LONG* przeprowadzono 9 dużych zabiegów operacyjnych u 9 pacjentów. 8 pacjentów z ramienia profilaktyki spersonalizowanej, 1 pacjent z ramienia profilaktyki stałej. Wymogiem przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego była ekspozycja na produkt leczniczy Elocta ≥12 EDs przed przeprowadzeniem zabiegu. Większość wykonanych zabiegów to były zabiegi ortopedyczne (wymiana stawu kolanowego, n=5), a także laparoskopia przepukliny (n=2), artroskopia (n=1), wycięcie wyrostka (n=1). Przeprowadzono także 17 drobnych zabiegów u 15 osób: 7 operacji w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej, 5 w ramieniu profilaktyki stałej i 5 w ramieniu leczenia doraźnego. Dwunastu pacjentów otrzymało FVIII w ramach profilaktyki okołozabiegowej podczas 14 drobnych procedur chirurgicznych; pozostałe 3 mniejsze procedury wykonano przed podaniem pierwszej dawki FVIII.

#### 11.3.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej profilaktyki okołozabiegowej pacjentów, u których przeprowadzono zabiegi operacyjne w czasie trwania badania *ASPIRE* oceniano następujące punkty końcowe:

- *Skuteczność hemostatyczna;*
- *Utrata krwi podczas zabiegu;*
- *Dawka FVIII.*

##### 11.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *A-LONG* hemostaza została oceniona przez badaczy/pacjentów jako doskonała lub dobra, co wskazuje, że śródoperacyjna i pooperacyjna utrata krwi była porównywalna z oczekiwaną dla pacjenta, który nie choruje na hemofilię. Ocena hemostazy była oceniana przez badaczy/pacjentów około 24 godziny po operacji.

**Tabela 149. Skuteczność hemostatyczna – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | n zdarzeń / N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź doskonała** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 8/9 (89) |
| | | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 12 | 11/14 (79) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 1/9 (11) |
| | | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 12 | 1/14 (7) |
| **Brak oceny** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 12 | 2/14 (14) |

#### 11.3.1.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Autorzy badania *A-LONG* podali, iż mediana oszacowanej utraty krwi wyniosła 15,0 ml podczas dużego zabiegu chirurgicznego i 0,0 ml w okresie pooperacyjnym (tj. od następnego dnia po operacji do wypisu ze szpitala); średnia szacowana utrata krwi wyniosła 166,7 ml podczas poważnej operacji i 214,3 ml po operacji. Jeden pacjent wymagał transfuzji w okresie chirurgicznym.

**Tabela 150. Utrata krwi podczas zabiegu – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|
| **Utrata krwi podczas zabiegu** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 15 ml[a]<br>166,7 ml[b] |
| **Utrata krwi w okresie pooperacyjnym** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 0,0 ml[a]<br>214,3 ml[b] |
| **Liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatów krwiopochodnych** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 1/9 (11) |
| **Liczba pacjentów, u których pojawiły się krwawienia pooperacyjne** | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 0/9 (0) |

a) mediana, b) średnia

### 11.3.2. Dawka FVIII

Ogółem 100% dużych operacji wymagało pojedynczego wstrzyknięcia rFVIIIFc w celu utrzymania hemostazy, a mediana dawki na wstrzyknięcie wyniosła 51,4 IU / kg. W dniu operacji większość osób otrzymała 2 zastrzyki z całkowitą dawką w zakresie od 65,8 do 115,4 IU / kg / dobę.

Mediana zużycia rFVIIIFc wyniosła 80,55 IU / kg w dniu poważnej operacji, 161,29 IU / kg przez pierwsze 3 dni po dniu operacji, 387,10 IU / kg w dniach od 4 do 14 po operacji oraz 539,03 IU / kg dla pierwsze 14 dni po dniu operacji.

**Tabela 151. Dawka FVIII - Elocta stosowana w okresie okołooperacyjnym**

| Badanie | Populacja i | Rodzaj interwencji | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zużycie FVIII/dobę [IU/kg]** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa-dzień zabiegu | 9 | 9 | 80,55 |
| | | Profilaktyka okołozabiegowa – dni 1-3 | 9 | 9 | 161,29 |
| | | Profilaktyka okołozabiegowa dni 4-14 | 9 | 9 | 387,10 |
| **Mediana dawki/infuzję [IU/kg]** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 9 | 51,4 |
| **Średnia dawka/zabieg [IU/kg] (zakres)** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 9 | 9 | 65,8-115,4 |

## 11.4. Profilaktyka okołozabiegowa w badaniach *A-LONG, A-LONG Kids* oraz fazie *extention - ASPIRE* (dla badań *A-LONG i A-LONG Kids*)

W publikacji *Mahlangu 2016* przedstawiono zbiorcze dane dotyczące profilaktyki okołozabiegowej w badaniach *A-LONG, A-LONG* Kids oraz fazy *extention* dla obu badań –badanie *ASPIRE* (dla punktu odcięcia w dniu 6 stycznia 2014 r.). 22 pacjentów wymagało przeprowadzenia 24 dużych zabiegów chirurgicznych; wszystkie duże zabiegi chirurgiczne przeprowadzone zostały wśród nastolatków i dorosłych (badaniu *A-LONG* 9 pacjentów przeszło 9 dużych zabiegów chirurgicznych, w badaniu *ASPIRE* 13 pacjentów przeszło 15 dużych operacji; jedna nie została poddana ocenie). Najczęstsze rodzaje dużych zabiegów chirurgicznych to jednostronna artroplastyka stawu kolanowego (n = 7) i zespolenie kostki (n = 3). Przeprowadzono 52 niewielkie zabiegi chirurgiczne, z czego 10 w populacji pediatrycznej. Trzy zabiegi nie zostały poddane ocenie. Najczęstsze rodzaje niewielkich zabiegów to procedury dentystyczne (n = 30), endoskopia (n = 7), umieszczenie lub usunięcie portu centralnego (n = 5).

**Tabela 152. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań *A-LONG, A-LONG Kids i ASPIRE***

| Cecha | Typ zabiegu | |
|---|---|---|
| | Duży | Mały |
| **Liczba pacjentów poddanych zabiegowi, N** | 21 | 38 |
| **Wiek ≥12 lat** | 21 | 28 |
| **Liczba zabiegów chirurgicznych, n** | 22 | 49 |

### 11.4.1. Skuteczność hemostatyczna

Odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą w przypadku 19 (z wykonanych 22) dużych zabiegów operacyjnych i 18 (z wykonanych 23) małych zabiegów operacyjnych. W pozostałych przypadkach odpowiedź hemostatyczną oceniono jako dobrą.

**Tabela 153. Skuteczność hemostatyczna podczas zabiegu i w okresie pooperacyjnym zaraportowana w badaniach *A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE***

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | N zdarzeń / N zdarzeń ogółem |
|---|---|---|---|---|
| **Skutecznośc hemostatyczna podczas zabiegu i w okresie pooperacyjnym, n (%)** | | | | |
| **Odpowiedź doskonała** | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 19/22' (86,4) |
| | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg mały** Profilaktyka okołozabiegowa | 38 | 25/32* (78) |
| | ≥12 lat, PTP | **Zabieg mały** Profilaktyka okołozabiegowa | 28 | 18/23^ (78,3) |
| **Odpowiedź dobra** | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | **Zabieg duży** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 3/22' (13,6) |
| | Dzieci i dorośli, PTP | **Zabieg mały** Profilaktyka okołozabiegowa | 38 | 7/32* (30,4) |
| | ≥12 lat, PTP | **Zabieg mały** Profilaktyka okołozabiegowa | 28 | 5/23^ (21,7) |

'22 spośród 23 dużych zabiegów zostało poddanych ocenie hemostatycznej, * 32 spośród 49 małych zabiegów chirurgicznych zostało poddanych ocenie hemostatycznej; ^23 spośród 39 małych zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w populacji młodzieży i dorosłych zostało poddanych ocenie hemostatycznej

### 11.4.2. Utrata krwi podczas zabiegu

Autorzy badania *A-LONG* podali, iż pacjenci, u których przeprowadzone zostały duże zabiegi operacyjne utracili do 1200 ml krwi podczas zabiegu i do 1100 ml krwi w okresie pooperacyjnym. Trzech pacjentów wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w okresie pooperacyjnym. U 1 pacjenta wystąpiło krwawienie w okresie pooperacyjnym.

**Tabela 154. Utrata krwi podczas zabiegu - Elocta stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Utrata krwi podczas zabiegu [ml] (zakres)** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 20* | 0; 1200^ |
| **Utrata krwi w okresie pooperacyjnym** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 20* | 0; 1100^ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Liczba pacjentów wymagających dodatkowych infuzji preparatów krwiopochodnych** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 23 | 3/23 |
| **Liczba pacjentów, u których pojawiły się krwawienia pooperacyjne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 23 | 1/23 |

* utratę krwi oceniano w 20 spośród 23 dużych zabiegów chirurgicznych; ^zakres, ml

### 11.4.3. Dawka FVIII

Wśród pacjentów, u których przeprowadzono duży zabieg operacyjny, w 22/23 przypadków wystarczyło 1 dawka FVIII Elocta do utrzymania homeostazy. Mediana dawki wyniosła 58,3 (45; 102). Zużycie FVIII zmniejszało się w kolejnych dniach po operacji, z zakresu 25,00 do 79,10 w dniach 1-3 do wartości 0,0 do 35,19 w dniach 4-14.

**Tabela 155. Dawki FVIII stosowane podczas profilaktyki okołozabiegowej - Elocta**

| Badanie | Populacja i | Rodzaj interwencji | N | Liczba zabiegów | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Średnie zużycie FVIII/ dobę [IU/kg], [zakres]** | | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa- dzień zabiegu | 21 | 23 | 50,78; 115,6 |
| | | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa – dni 1-3 | 21 | 23 | 25,00; 79,10 |
| | | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa dni 4-14 | 21 | 23 | 0,0; 35,19 |
| **Mediana dawki/infuzję [IU/kg] (zakres)** | | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids,*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 23 | 58,3 (45; 102) |
| **Liczba infuzji do utrzymania homeostazy podczas zabiegu** | | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids,*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 23 | 22/23 – 1 dawka |
| **Mediana dawki całkowitej potrzebnej do utrzymania homeostazy [IU/kg] (zakres)** | | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | Dzieci i dorośli, PTP | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 38 | 49 | 62,50 (23,28; 188,68) |
| | ≥12 lat, PTP | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 28 | 39 | 52,08 (23,28; 100,62) |
| **Liczba infuzji/pacjenta** | | | | | |
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | **Duży zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 21 | 23 | 1-3 |
| | Dzieci i dorośli, PTP | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 38 | 49 | 1-3 |
| | ≥12 lat, PTP | **Mały zabieg** Profilaktyka okołozabiegowa | 28 | 39 | 1-2 |

### 11.4.4. Zdarzenia niepożądane

Żaden z pacjentów nie doświadczył anafilaksji lub innej poważnej reakcji nadwrażliwości na FVIII. Nie raportowano poważnego epizodu zakrzepowo-zatorowego. Jeden z pacjentów doświadczył zakrzepicy żył okołoodbytniczych w okresie pooperacyjnym - leczony miejscowo maścią z lidokainą. Zdarzenie zostało uznane przez badacza za łagodne i niezwiązane z badanym lekiem. Pacjenci, którzy przeszli duże zabiegi doświadczyli

w okresie okołooperacyjnym 18 zdarzeń niepożądanych – żadne z nich nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Jedno ze zdarzeń (krwotok pooperacyjny) zostało przez badacza uznane za ciężkie, ale nie wymagało żadnych zmian w schemacie podawania rFVIIIFc, a zdarzenie ustąpiło następnego dnia.

### 11.4.5. Immunogenność

U żadnego z pacjentów nie rozwinął się inhibitor przeciw FVIII.

**Tabela 156. Immunogenność – Elocta stosowana w ramach profilaktyki okolozabiegowej**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka okołozabiegowa | 165 | 0 (0) |

## 11.5. Leczenie doraźne

### 11.5.1. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności leczenia doraźnego w badaniach dla Elocta® oceniano następujące punkty końcowe:

- *Skuteczność hemostatyczna (A-LONG);*
- *Częstość krwawień (A-LONG, ASPIRE);*
- *Liczba krwawień (A-LONG);*
- *Liczba pacjentów z krwawieniami (A-LONG);*
- *Dawka FVIII (A-LONG).*

Ocenę wyników dotyczących skuteczności przeprowadzono w oparciu o wszystkich włączonych do badania pacjentów.

#### 11.5.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *A-LONG* ocenę skuteczności hemostatycznej dokonywał pacjent w 4 stopniowej skali w ciągu 8-12 godzin po otrzymaniu infuzji. Odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako doskonała w 28% przypadków oraz jako dobra w 49% przypadków. Pacjenci z badania *ASPIR*E ocenili skuteczność hemostatyczną produktu leczniczego Elocta® jako doskonałą lub dobrą w 73% przypadków.

**Tabela 157. Skuteczność hemostatyczna – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki standardowej/ spersonalizowanej oraz leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | Liczba zdarzeń | % odpowiedzi |
|---|---|---|---|---|---|
| **Odpowiedź doskonała** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/leczenie doraźne | 32,1 (9–54)[a] tyg. | 860 | 28 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dobra** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/leczenie doraźne | 32,1 (9–54)[a] tyg. | 860 | 49 |
| **Odpowiedź hemostatyczna dostateczna** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/leczenie doraźne | 32,1 (9–54)[a] tyg. | 860 | 22 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Brak odpowiedzi na leczenie** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Profilaktyka standardowa/spersonalizowana/leczenie doraźne | 32,1 (9–54)[a] tyg. | 860 | <1 |

a) mediana (zakres)

#### 11.5.1.2. Częstość krwawień

Mediana (IQR) ABR wyniosła 33,6 (21,1; 48,7) w badaniu *A-LONG* i 19,1 (15,1; 30,5) w badaniu *ASPIRE*. Dla krwawień spontanicznych uzyskano zbliżone wyniki: 20,2 (12,2; 36,8) i 14,6 (10,9; 16,4) odpowiednio dla badań *A-LONG* I *ASPIRE*. Największe różnice otrzymano dla krwawień pourazowych, gdzie mediana (zakres) rocznej częstości krwawień pourazowych wynosiła odpowiednio 9,3 (1,7; 11,9) w badaniu *A-LONG* i 1,4 (0,0; 5,0) w badaniu *ASPIRE*.

**Tabela 158. Roczna częstość krwawień ze względu na etiologię – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | ABR mediana (IQR) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 33,6 (21,1; 48,7) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 19,1 (15,1; 30,5) |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 20,2 (12,2; 36,8) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 14,6 (10,9; 16,4) |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 9,3 (1,7; 11,9) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 1,4 (0,0; 5,0) |
| **Krwawienia dostawowe-spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 18,6 (7,6; 29,6) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 9,2 (4,4; 15,7) |
| **Krwawienia dostawowe-pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 3,9 (0,0; 8,6) |
| **Krwawienia domięśniowe spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 5,1 (1,8; 6,8) |
| **Krwawienia domięśniowe pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 0,0 (0,0; 2,0) |

a) mediana (zakres)

#### 11.5.1.3. Liczba krwawień

W badaniu *A-LONG* odnotowano łącznie 757 epizodów krwawień, z czego w ramieniu leczenia doraźnego 456 zdarzeń. Największy odsetek stanowiły krwawienia spontaniczne, 326 zdarzeń (71%), krwawienia pourazowe 127 zdarzeń (28%). Najczęstszymi miejscami występowania krwawień stanowiły stawy -75% i mięśnie -17%.

**Tabela 159. Liczba krwawień ze względu na etiologię – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | N zdarzeń/ N zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 456* |
| **Krwawienia spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 326/456 (71) |
| **Krwawienia pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 127/456 (28) |
| **Inne krwawienia** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 3/456 (<1) |

* wyrażono jako liczbę zdarzeń; a) mediana (zakres)

**Tabela 160. Liczba krwawień ze względu na lokalizacje – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | Liczba zdarzeń/Liczba zdarzeń ogółem (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ogółem** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 488* |
| **Krwawienia dostawowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 366/488 (75) |
| **Krwawienia domięśniowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 82/488 (17) |
| **Krwawienia do tkanek miękkich** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 25/488 (5) |
| **Krwawienia podskórne, dośluzówkowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 8/488 (2) |
| **Krwawienia wewnętrzne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 6/488 (1) |
| **Krwawienia dostawowe-spontaniczne** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 265/366 (72) |
| **Krwawienia dostawowe-pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 99/366 (27) |
| **Krwawienia dostawowe -*target joint* – spontaniczne** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 162/366 (82) |
| **Krwawienia dostawowe -*target joint*-pourazowe** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 33/366 (17) |

* wyrażono jako liczba zdarzeń; pojedynczy epizod krwawienia może obejmować ≥1 lokalizację; a) mediana (zakres)

#### 11.5.1.4. Liczba pacjentów z krwawieniami

W badaniu *A-LONG* wszyscy pacjenci z ramienia leczenia doraźnego doświadczyli epizodów krwawienia.

**Tabela 161. Liczba pacjentów z krwawieniami – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja- | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 23 (100)* |

a) mediana (zakres); *obliczono na podstawie dostępnych danych

### 11.5.2. Dawka FVIII

Zarówno w badaniu *A-LONG jak i ASPIRE*, w ponad 90% przypadków wystarczyła 1 infuzja produktu leczniczego Elocta aby zatrzymać krwawienie. Mediana dawki na infuzję w badaniu *A-LONG* wynosiła 26 (22; 31) IU/kg. Mediana dawki celem opanowania krwawienia w wynosiła 26,4 (20,4; 30, 3) IU/kg w badaniu *ASPIRE*.

**Tabela 162. Dawka FVIII –Elocta stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja- | Rodzaj Interwencji | Okres obserwacji | N | Wynik |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mediana dawki/infuzję [IU/kg] (IQR)** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 26 (22; 31) |
| **Mediana dawki celem opanowania krwawienia [IU/kg]** | | | | | |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 26,4 (20,4; 30, 3) |
| **Liczba infuzji, celem zatrzymania epizodu krwawienia** | | | | | |
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 1 infuzja w 90% przypadków |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 1 infuzja w 97,9% przypadków |

a) mediana (zakres)

### 11.5.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *A-LONG* w ramieniu leczenia doraźnego raportowano następujące punkty końcowe:

- *Zgony,*
- *Utarta pacjentów z badania z powodu AE;*

- *Zdarzenia niepożądane ogółem;*
- *Ciężkie zdarzenia niepożądane;*
- *Poszczególne zdarzenia niepożądane;*
- *Immunogenność.*

Populacje włączoną do oceny bezpieczeństwa stanowili chorzy, którym podano co najmniej jedną dawkę FVIII.

#### 11.5.3.1. Zgony

W badaniach *A-LONG* oraz *ASPIRE* w ramieniu leczenia doraźnego nie odnotowano przypadków zgonu.

**Tabela 163. Zgony—Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 0 (0,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 0 (0,0) |

a) mediana (zakres)

#### 11.5.3.2. Utrata pacjentów z badania z powodu AE

W badaniu *A-LONG* w ramieniu leczenia doraźnego nie odnotowano przypadku utraty pacjenta z badania z powodu AE. W próbie klinicznej *ASPIRE* jeden chory przerwał udział w badaniu z powodu AE.

**Tabela 164. Utrata pacjentów z badania z powodu AE- Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 0 (0,0) |
| ***ASPIRE*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 1 (7,9) |

a) mediana (zakres)

#### 11.5.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *A-LONG* u żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu nie rozwinął się inhibitor przeciw FVIII.

**Tabela 165. AE ogółem- Elocta stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG*** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 10 (43,5) |

a) mediana (zakres)

#### 11.5.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *A-LONG* nie zaraportowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 166. Ciężkie zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A-LONG**** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 0 (0,0) |

* zdarzenia niepożądane występujące u ≥3% pacjentów; a) mediana (zakres)

#### 11.5.3.1. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *A-LONG* odnotowali wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: zapalenie noso-gardzieli oraz infekcje górnych dróg oddechowych (po 13%), bólu głowy (8% chorych) oraz bólu stawów i gorączki (po 4,3%).

**Tabela 167. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Definicja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *A-LONG** | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Zapalenie nosogardzieli | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 3 (13,0) |
| | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Ból stawów | | 23 | 1 (4,3) |
| | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Infekcja górnych dróg oddechowych | | 23 | 3 (13,0) |
| | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Ból głowy | | 23 | 2 (8) |
| | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Grypa | | 23 | 0 (0) |
| | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | Gorączka | | 23 | 1 (4,3) |

* zdarzenia niepożądane występujące u ≥3% pacjentów; a) mediana (zakres)

#### 11.5.3.2. Immunogenność

W obu badaniach autorzy podali, iż u żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu nie rozwinął się inhibitor przeciw FVIII.

**Tabela 168. Immunogenność- Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego**

| Badanie | Populacja | Rodzaj interwencji | Okres obserwacji | N | n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| *A-LONG* | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 28,9 (15-32)[a] tyg. | 23 | 0 (0) |
| *ASPIRE* | ≥12 lat, PTP | Leczenie doraźne | 3,9 (0,1-5,3)[a] lat | 13 | 0 (0) |

a) mediana (zakres)

### 11.5.4. Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu *A-LONG* przedstawiono z uwzględnieniem poszczególnych celów leczenia (profilaktyka spersonalizowana, profilaktyka standardowa oraz leczenie doraźne).

Ocenę jakości życia przeprowadzono wśród 67 uczestników badania *A-LONG* za pomocą kwestionariusza HAEM-A-QoL – specyficznego dla pacjentów z hemofilią. Dedykowany jest dla pacjentów ≥17 roku życia. Pacjent ocenia 10 domen związanych z jakością życia w 5-cio punktowej skali typu Likerta. Wyniki HAEM-A-QoL są przedstawiane w zakresie od 0 do 100 dla każdej domeny; domeny z wyższym wynikiem reprezentują obszary o większej utracie HRQoL.

Wyniki przedstawione w publikacji *Wyrwich 2016* [29] dotyczą 67 pacjentów z badania *A-LONG*, którzy wypełnili kwestionariusz HAEM-A-QoL na początku badania (*at baseline*) i w 28 tygodniu. 57 pacjentów otrzymywało podczas badania profilaktykę spersonalizowaną, z czego 17 pacjentów przed włączeniem do badania stosowało leczenie doraźne, a 40 w ramach profilaktyki czynnikiem VIII. Największe upośledzenia jakości życia *at baseline* stwierdzono wśród pacjentów leczonych uprzednio na żądanie w obszarach „Zdrowie fizyczne": 44,3 =/-24,1, „Sport i wypoczynek": 62,8 +/- 15,9 i „Wynik całkowity": 35,7 +/-18,0.

**Tabela 169. Średnia zmiana HAEM-A-QoL (SD) od wartości wyjściowej do 28 tygodnia w zależności od grupy terapeutycznej**

| Parametr | Profilaktyka spersonalizowana | | | Profilaktyka standardowa* | Leczenie doraźne* |
|---|---|---|---|---|---|
| | Profilaktyka spersonalizowana łącznie | Przed włączeniem do badania-profilaktyka | Przed włączeniem do badania-leczenie doraźne | | |
| **Zdrowie fizyczne** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Średnia zmiana (SD)** | -3,2 (9,9) | -1,4 (20,4) | -20,3 (21,2) | -18,3 (23,1) | 0,7 (12,7) |
| **Wartość p** | 0,0336 | Ns | 0,0011 | ns | ns |
| **Sport i wypoczynek** | | | | | |
| **Średnia zmiana (SD)** | -7,0 (22,2) | -2,8 (22,3) | -9,5 (15,7) | -10,0 (21,2) | 0,3 (6,6) |
| **wartość p** | 0,0200 | Ns | Ns | ns | ns |
| **Wynik całkowity** | | | | | |
| **Średnia zmiana (SD)** | -4,5 (20,8) | -2,0 (8,0) | -6,5 (13,8) | -3,4 (7,9) | -1,1 (6,0) |
| **wartość p** | Ns | Ns | Ns | ns | ns |

*pacjenci którzy przed włączeniem do badania otrzymywali leczenie doraźne, ns- wynik-nieistotny statystycznie

W badaniu *A-LONG* największą poprawę jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych (*at baseline*) zarówno w zakresie wyniku całkowitego, jak i obu kluczowych domen zaraportowano wśród pacjentów z ramienia profilaktyki spersonalizowanej. Średnie zmiany wartości wyjściowych vs otrzymane w 28 tygodniu wśród pacjentów otrzymujących zindywidualizowana profilaktykę były następujące: wynik całkowity - 3,2 (SD:9,9, p = 0,0336), dla domeny zdrowie fizyczne -7,0 (SD:22,2, p = 0,0200) i dla domeny sport i rekreacja -4.5 (SD: 20,8, ns).

Istotne statystycznie średnie zmiany zaobserwowano również w domenie zdrowie fizyczne wśród pacjentów otrzymujących zindywidualizowaną profilaktykę, uprzednio leczonych doraźnie. Otrzymano wynik -20,3 (SD: 21,2; p = 0,0011).

# 12. OCENA HETEROGENICZNOŚCI ORAZ ZESTAWIENIE WYNIKÓW BADAŃ DLA ADYNOVI® I WYBRANYCH KOMPARATORÓW

## 12.1. Cel i podejście

Zgodnie z zaleceniami AOTMIT w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (brak badań typu „*head to head*"), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Przed przystąpieniem do jakiejkolwiek analizy pośredniej, należy ocenić **heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną** badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia danych jest uprawnione.

### 12.1.1. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Beriate®

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Beriate® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz jedno badanie *PV study*, w którym oceniano efektywność kliniczną Beriate® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej i leczenia doraźnego w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla Beriate® – badanie *PV study* stanowiło prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach dla Adynovi® populację chorych stanowią pacjenci z ciężką hemofilią podczas gdy w przypadku badania dla Beriate® populację włączoną stanowią zarówno chorzy z ciężką jak również umiarkowaną chorobą. W zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniach w przypadku Adynovi® w badaniu *PROPEL* włączono pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* chorych w wieku ≤75 lat. Do badania *PV study* włączono zarówno dzieci i dorosłych (zakres 0,1-76 lat). Pod względem wcześniejszego leczenia, wszyscy chorzy uczestniczących w badaniach dla Adynovi® uprzednio stosowali FVIII, podczas gdy w badaniu dla Beriate® brali udział zarówno chorzy wcześniej nieleczeni jak również leczeni. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** W badaniu *PV study* nie podano takiej informacji. Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok. (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o wysoki wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniu *PV study* nie podano informacji dotyczącej wyjściowego ryzyka krwawień.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w badaniu *CONTINUATION* zostało indywidulanie dopasowywane,

celem uzyskania aktywności FVIII nie **mniejszej niż 3%.** W badaniu *PROPEL* pacjentów zrandomizowano do dwóch ramion w zależności od docelowego poziomu aktywności cz. VIII, aktywność FVIII mieściła się w ramieniu pierwszym 1-3%, podczas gdy w drugim ramieniu badania w granicach 8-12%. Podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c. w badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji.

W badaniu *PV study* nie podano informacji odnośnie do dawkowania cz. VIII, dawka dobierana była indywidualnie zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi dot. leczenia hemofilii typu A. Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku (średnia) dla badania *CONTINUATION*, podczas gdy w badaniu *PV study* okres leczenia wynosił średnio 43,3 miesiąca.

Analizując heterogeniczność w zakresie zbieżności definicji i sposobu prezentacji punktów końcowych stwierdzono, iż w badaniu *PV study* **wszystkie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji łącznie, bez względu, na fakt, jaki był cel leczenia (profilaktyka vs leczenie doraźne).** W związku z powyższym stwierdzono istotną heterogeniczność, która uniemożliwia jakiekolwiek **dalsze zestawienie danych ze względu na brak wyodrębnionych wyników tylko dla pacjentów stosujących profilaktykę.**

**Tabela 170. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Beriate® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | PV study |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (MC, OL) |
| **Populacja** | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Cała populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 84** |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres)<br>Średnia (SD) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 19,3 (0,1-76)<br>23,5 (18)** |
| Kategorie wiekowe, w ramach których dostępne są wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 83** |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP + PUP (bd) |
| **Interwencja** | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidulanie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Ustalone indywidualnie, w badaniu stosowano Beiate zarówno jako profilaktykę standardową krwawień jak również jako leczenie doraźne – bez rodzielenia wyników dla ww podgrup |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia (SD): 2,2 (1,1) lata | - |
| Okres obserwacji | - | | - | Średnia (SD): 43,3 (30,3) m-cy |
| **Punkty końcowe** | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali) | - | | Liczba i odsetek zdarzeń* | Odsetek zdarzeń**<br>Dobra lub doskonała |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | | | |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>-<br>- | Liczba pacjentów w poszczególnych katergoriach liczbowych/rok (01-, >1-2,krwawień itd.)**<br>-<br>-<br>- |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe<br>Krwawienia wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | N zdarzeń**<br>-<br>-<br>-<br>- |
| Liczba (%) pacjentów z krawieniami ogółem | - | n (%) | n (%) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>Średnia (SD)<br>- | -<br>-<br>Liczba (%) odsetek pacjentów, zuzywających określoną przedziałem ilość FVIII/ m-c**<br>-<br>- |
| Jakość życia<br>SF – 36 | - | średnia końcowa (SD) | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| HAEMO-SYM | - | średnia końcowa (SD) | - |
| Zgony | n (%) | n (%) | - |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | - |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | - |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | - |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%)** |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; **łącznie dla profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej);

### 12.1.2. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Immunate®

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Immunate® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz jedno badanie *Nemes 2008*, w którym oceniano efektywność kliniczną Immunate® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badania dla Immunate® – próba kliniczna *Nemes 2008* stanowiła prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach (Adynovi® oraz Immunate®) populację chorych stanowią pacjenci z ciężką hemofilią. Do badań *Nemes 2008* oraz *PROPEL* włączono pacjentów w wieku od 12 roku życia (nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek). W próbie klinicznej *CONTINUATION* włączono chorych w wieku ≤ 75 lat. Pod względem wcześniejszego leczenia, wszyscy chorzy uczestniczących w badaniach dla Adynovi® oraz badaniu dla Immunate® uprzednio stosowali FVIII. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** W badaniu *Nemes 2008* nie podano takiej informacji. Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o wysoki wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniu *Nemes 2008* nie podano informacji dotyczącej wyjściowego ryzyka krwawień.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w badaniu *CONTINUATION* zostało indywidulanie dopasowywane, celem uzyskania aktywności FVIII nie **mniejszej niż 3%.** W badaniu *PROPEL* pacjentów zrandomizowano do dwóch ramion w zależności od docelowego poziomu aktywności cz. VIII, aktywność FVIII mieściła się w ramieniu pierwszym 1-3%, podczas gdy w drugim ramieniu badania w granicach 8-12%. Podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c. w badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W badaniu *Nemes 2008* dawkowanie Immunate® wynosiło od 20 do 40 IU/kg m.c i mogło ulec zmianie na wniosek lekarza prowadzącego pacjenta. Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz średnio 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*, podczas gdy w badaniu *Nemes 2008* okres leczenia wynosił od 0,1 do 5,2 miesiąca.

Analiza w zakresie zbieżności ocenianych w badaniach punktów końcowych z zakresu skuteczności, zużycia FVIII, bezpieczeństwa oraz jakości życia wskazała na istnienie umiarkowanej liczby wspólnych punktów końcowych pomiędzy badaniami dla Adynovi® i Immunate®. W badaniach dla Adynovi® oceniano skuteczność hemostatyczną (*CONTINUATION),* roczny wskaźnik krwawień ogółem (*CONTINUATION*, *PROPEL*) z uwzględnieniem również etologii i umiejscowienia krwawień, łączną liczbę krwawień oraz liczbę (odsetek) pacjentów z krwawieniami ogółem (*CONTINUATION),* jak również odsetek chorych z *zero bleeds* (*PROPEL).* Ponadto, oceniano również zużycie roczne w przeliczeniu na jednego chorego oraz wielkość dawki na infuzję (*CONTINUATION*, *PROPEL*). W próbie klinicznej *Nemes 2008* oceniano częstość krwawień ogółem w przeliczeniu na miesiąc, łączną liczbę krwawień ogółem wraz z uwzględnieniem etologii krwawienia, liczbę (%) pacjentów z krwawieniami, zużycie FVIII wyrażone jako mediana dawki FVIII przypadającej na pacjenta na miesiąc oraz bezpieczeństwo terapii. **Ze względu na odmienny sposób prezentacji danych w badaniach dla Adynovi® oraz badaniu *Nemes 2008* dotyczący częstości krwawień, gdzie w badaniach dla Adynovi® raportowano częstość krwawień w skali roku, podczas gdy w badaniu dla Immunate® w skali miesiąca w zakresie tego punku końcowego nie przeprowadzono zestawienia.**

W zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, sposób zaraportowania danych jak również zakres ocenianych punktów końcowych był zbliżony we wszystkich badaniach branych pod uwagę w ramach tego zestawienia. Zarówno w badaniach dla Adynovi® jak również badaniu *Nemes 2008* zaraportowano występowanie zgonów, utraty chorych z powodu AE, AE ogółem oraz SAE, ponadto we wszystkich badaniach oceniano wystąpienie inhibitora. Warto jednak podkreślić, iż w przypadku badania *Nemes 2008* wyniki w zakresie oceny bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla populacji chorych przyjmujących cz. VIII w ramach profilaktyki i leczenia krwawień, podczas gdy w badaniach *CONTINUATION* oraz *PROPEL* jedynie w ramach profilaktyki krwawień.

**Tabela 171. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Immunate® profilaktyka standardowa**

| **Badanie** | **PROPEL** | | **CONTINUATION** | **Nemes 2008** |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (MC, OL) |
| Populacja | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 49 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 21 (12-63)**<br>- |
| Kategorie wiekowe, w ramach których dostępne są wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | ≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 |
| **Interwencja** | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidulanie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 9-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie paremetrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | 20-40 IU/kg m.c. co dwa dni |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia (SD): 2,2 (1,1) lata | 0,1-5,2 m-ca |
| Okres obserwacji | - | | - | 0,1-5,2 m-ca |
| **Punkty końcowe** | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | | Liczba i odsetek zdarzeń* | - |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | | Średnia (95%CI)[a]<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | Mediana (zakres)/m-c<br>-<br>-<br>- |
| Liczba krwawień | - | | N zdarzeń[a] | N zdarzeń |
| Krawienia ogółem | - | | N zdarzeń | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Krw. dostawowe | - | N zdarzeń | N zdarzeń |
| Krw. spontaniczne | - | - | N zdarzeń |
| Krw. pourazowe | - | N zdarzeń | - |
| Krw. wymagajace leczenia | | | |
| Liczba (%) pacjentów z krawieniami ogółem | - | n (%) | n (%) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - |
| Dawka FVIII | | | |
| Dawka na infuzję IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | Mediana (zakres)/m-c |
| Częstość infuzji/tydzień | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - |
| Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | |
| Jakość życia | | | |
| SF – 36 | - | średnia końcowa (SD)[d] | - |
| HAEMO-SYM | - | średnia końcowa (SD)[d] | - |
| Zgony | n (%) | n (%) | n (%)** |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | n (%)** |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | N zdarzeń, n (%)** |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | N zdarzeń** |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%)** |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej, w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat **łącznie dla profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej);

### 12.1.3. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Immunate®

Pomimo istnienia niewielkie heterogeniczności klinicznej odnoszącej się głównie do różnic w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badań dla Adynovi® vs Immunate® (wyjściowe ryzyko krwawień) czasu eskpozycji na cz. VIII, przeprowadzono zestawienie wyników. Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Immunate® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty: Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką hemofilią to zarówno badania dla Adynovi® jak również badanie dla Immunate® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, Nemes 2008*). Co więcej, interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Adynovi® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne dla każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby uzyskać poziom aktywności FVIII wynoszący co najmniej 1% [14]. Obecnie przyjęty konsensus zakłada, iż w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. W próbie klinicznej *PROPEL,* w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3%, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%.** Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL*.

***Częstość krwawień***

W związku z różnym sposobem przedstawienia danych dla ABR w badaniu dla Adynovi® vs Immunate®, tj. brakiem komplementarnych danych w ramieniu komparatora, wyrażonego w postaci wskaźnika ABR w przeliczeniu na rok nie przeprowadzono zestawienia danych dla niniejszego punktu końcowego.

***Bezpieczeństwo***

Zarówno w badaniu *PROPEL* jak również *Nemes 2008* nie odnotowano przypadków zgonów jak również utraty pacjentów z badania z powodu AE. W grupie chorych stosujących Adynovi® zaobserwowano wyższy niż w grupie chorych przyjmujących Immunate® odsetek chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem, jednakże okres ekspozycji na FVIII w badaniu dla Adynovi® był kilkukrotnie wyższy niż w badaniu dla Immunate®. Zarówno w próbie klinicznej *PROPEL* jak również badaniu *Nemes 2008* nie odnotowano przypadku trwałego inhibitora.

**Podsumowując, ze względu ze względu na brak komplementarnych danych po stronie komparatora zestawienie danych odnośnie do wskaźnika ABR było niemożliwe. Ponadto, z powodu znaczących różnic w długości okresów obserwacji w badaniu *PROPEL* oraz badaniu *Nemes 2008*, a tym samym brak możliwości wiarygodnego wnioskowania nie zestawiono ze sobą danych dotyczących odsetka pacjentów z *zero bleeds*.**

**Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż obie technologie są dobrze tolerowane. Co prawda odsetek chorych, u których obserwowano wystąpienie AE oraz SAE w grupie Immunate® był niższy niż w grupie Adynovi®, jednakże wyniki te zaraportowano dla istotnie krótszego okresu leczenia jak również uwzględniając dane dla populacji mieszanej (chorzy przyjmowali cz. VIII zarówno w ramach profilaktyki i leczenia krwawień), dlatego też wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.**

**Tabela 172. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Immunate® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Nemes 2008 |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (MC, OL) |
| Populacja | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Cała populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | Cała populacja: 56<br>Profilaktyka standardowa: 49 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 21 (12-63)*** |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne były wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | ≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | 20-40 IU/kg m.c. co dwa dni |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia (SD): 2,2 (1,1) lata | 0,1-5,2 m-ca |
| Okres obserwacji | Bd | | - | 0,1-5,2 m-ca |
| Punkty końcowe | | | | |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | - | 15 (60)/3 (50)** | 22 (45) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | - | 27 (55)[f] |
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | 0 (0) |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/ 21 (70)* | 23 (41)*** |
| Ciężkie AE ogółem | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/ 4 (13,3)* | 5***e |
| Immunogenność (wystąpienie inhibitora) | 0 (0) | 1 (1,7) | 0 (0)* | 0 (0) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej dla dzieci w wieku od 12 do 17 lat; **wynik cla populacji w wieku od 12 do 17 lat; *** wyniki łącznie dla profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) liczba zdarzeń; f) obliczono poprzez odjęcie od całej populacji chorych, pacjentów u których wystąpiły krwawienia

### 12.1.4. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Octanate®

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Octanate® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz jedną analizę zbiorczą przeprowadzoną w oparciu o wyniki pięciu badań klinicznych (których wyniki nie zostały opublikowane), w którym oceniano efektywność kliniczną Octanate® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej w populacji pacjentów uprzednio leczonych z hemofilią typu A (*Klukowska 2020).*

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku danych dla Octanate® jest to analiza zbiorcza uwzględniająca wyniki uzyskane w ramach prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż w badaniach dla Adynovi® populację chorych stanowią pacjenci z ciężką hemofilią, podczas gdy w pracy *Klukowska 2020* populację włączoną stanowią chorzy z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią typu A (poziom aktywności cz. VIII ≤2%). Do badania *PROPEL* włączono pacjentów w wieku od 12 roku życia, podczas gdy do badań *CONTINUATION* i *Klukowska 2020* włączono zarówno dzieci, młodzież oraz dorosłych. Pod względem wcześniejszego leczenia, wszyscy chorzy uczestniczących w badaniach dla Adynovi® oraz analizie dla Octanate® uprzednio stosowali FVIII. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** W analizie *Klukowska 2020* nie podano takiej informacji. Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o wysoki wyjściowym ryzyku krwawień. W publikacji *Klukowska 2020* nie podano informacji dotyczącej wyjściowego ryzyka krwawień.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w badaniu *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W publikacji *Klukowska 2020* nie podano, informacji odnośnie do dawkowania jak również czasu trwania leczenia.

Analiza w zakresie zbieżności ocenianych w badaniach punktów końcowych z zakresu skuteczności, zużycia FVIII, bezpieczeństwa oraz jakości życia wskazała na istnienie niewielkiej liczby wspólnych punktów końcowych pomiędzy badaniami dla Adynovi® i Octanate®. W badaniach dla Adynovi® oceniano skuteczność hemostatyczną (*CONTINUATION),* roczny wskaźnik krwawień ogółem (*CONTINUATION*, *PROPEL*) z uwzględnieniem również etologii i umiejscowienia krwawień, łączną liczbę krwawień oraz liczbę (odsetek) pacjentów z krwawieniami ogółem (*CONTINUATION),* jak również odsetek chorych z *zero bleeds* (*PROPEL).* Ponadto, oceniano również zużycie roczne w przeliczeniu na jednego chorego oraz wielkość dawki na infuzję (*CONTINUATION*, *PROPEL*). W analizie *Klukowska 2020* oceniano jedynie łączną liczbę krwawień ogółem oraz liczbę (%) pacjentów z krwawieniami ogółem. Jednakże biorąc pod uwagę, iż długość ekspozycji na cz. VIII może wpływać na obserwowaną częstość krwawień w populacji chorych oraz fakt, iż w analizie *Klukowska 2020* nie podano informacji odnośnie do czasu ekspozycji na cz. VIII zdecydowano o nieprzedstawieniu zestawienia danych dla tego porównania.

**Podsumowując, ze względu na istnienie nieznacznej liczby komplementarnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dla Adynovi® vs Octanate® oraz dodatkowo fakt, iż czas ekspozycji na cz. VIII w analizie *Klukowska 2020* dla jedynych wspólnych punktów końcowych tj. liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami ocenianych jest nieznany odstąpiono od zestawienia danych w tym zakresie.**

**Tabela 173. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Octanate® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Klukowska 2020 |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Analiza danych z 5 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (MC, OL) |
| Populacja | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 77 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres)<br>Średnia (SD) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 22,2 (1-54)<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne są wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | Bd |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 |
| **Interwencja** | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidulanie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | bd |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia (SD): 2,2 (1,1) lata | Bd |
| Okres obserwacji | - | | - | Bd |
| Punkty końcowe | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | | Liczba i odsetek zdarzeń* | - |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | | Średnia (95%CI)[a]<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>-<br>- | -<br>-<br>-<br>-<br>- |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | N zdarzeń<br>-<br>-<br>-<br>- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Liczba (%) pacjentów z krawieniami ogółem | - | n (%) | n (%) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | n (%) | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - |
| Dawka FVIII | | | |
| Dawka na infuzję IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - |
| Częstość infuzji/tydzień | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - |
| Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - |
| Jakość życia | | | |
| SF – 36 | - | średnia końcowa (SD)[d] | - |
| HAEMO-SYM | - | średnia końcowa (SD)[d] | - |
| Zgony | n (%) | n (%) | - |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | - |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | - |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | - |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | - |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej, w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat **łącznie dla profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie

### 12.1.1. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Advate® – profilaktyka spersonalizowana

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Advate® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz trzy badania dla Advate® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej (*Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, Valentino 2012)* w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla Advate® badanie *Valentino 2012* stanowiło poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją typu otwartego, podczas gdy badania *Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019* stanowiły prospektywne badania obserwacyjne.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach dla Adynovi® populację chorych stanowią pacjenci z ciężką postacią choroby podczas gdy w przypadku badań dla Advate® jedynie w próbie klinicznej *Mingot-Castellano 2018* populacje stanowią chorzy wyłącznie z ciężką postacią choroby, podczas gdy w pozostałych badaniach populacja jest bardziej heterogenna i obejmuje zarówno chorych z ciężką oraz umiarkowanie ciężką (≤2%) postacią choroby (*Valentino 2012*) oraz umiarkowaną do ciężkiej hemofilii typu A (*Mignot-Castellano 2018*). Odsetek chorych z ciężką postacią choroby w tych badaniach wahał się od 82,4% do 95%. W zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniach w przypadku Adynovi® w badaniu *PROPEL* włączono pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek), podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* włączono chorych ≤75 lat. W badaniach dla Advate® populację włączoną stanowiły zarówno dzieci, młodzież jak i dorośli, wyjątek stanowi badanie *Megias Vericat 2019,* gdzie włączono młodzież i dorosłych, przy czym jedynie 2/21 chorych stanowili chorzy w wieku od 14-17 lat. Pod względem wcześniejszego leczenia, wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach dla Adynovi® oraz Advate® uprzednio stosowali FVIII. **Odnośnie do rodzaju wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o umiarkowanym/wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniach dla Advate® *Mingot Castellano 2018* oraz *Megias Vericat 2019* gdzie odpowiednio 100% oraz 81% chorych przed włączeniem do analizy stosowało profilaktykę krwawień mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem wyniosła odpowiednio 2,6 oraz 1,0. W próbie klinicznej *Valentino 2012*, gdzie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu uprzednio stosowali cz. VIII w ramach leczenia doraźnego krwawień podano, iż kryterium włączenia stanowiło co najmniej 8 epizodów krwawienia dostawowego w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W badaniu dla Advate® *Mingot Castellano 2018* dawkowanie dobierano z użyciem narzędzia myPKFIT. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień (> 1 epizod krwawienia w ciągu ostatnich 2 miesięcy), chorych z artropatią hemofilową, chorych prowadzących aktywny tryb życia, lub tych u których istnieje zwiększone ryzyko krwawień ze względu wykonywany zawód wysokim docelowa aktywność czynnika VIII wynosiła 2%. U pozostałych chorych docelowa wartość cz. FVIII wynosiła 1%. W badaniu *Megias Vericat 2019* podano, iż docelowy poziom cz VIII w przypadku chorych

z wysokim ryzykiem krwawień, artropatią hemofilową oraz dużą aktywnością fizyczną wynosił 2-3%, podczas gdy dla pacjentów, ustabilizowanych pod względem występowania krwawień, nie krwawiących oraz prowadzących mniej aktywny tryb życia docelowa wartość cz. VIII wynosiła 1%. W próbie klinicznej *Valentino 2012* zaraportowano, iż zalecana dawka Advate® wynosiła od 20 do 80 IU/kg m c co 72 h (SD: 6h) i mogła zostać dopasowana w oparciu o parametry PK, w taki sposób aby docelowy poziom aktywności cz. VIII w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej wynosił 1-3%. Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*, we wszystkich badaniach dla Advate® okres ten wynosił 12 miesięcy.

Analiza w zakresie zbieżności ocenianych w badaniach punktów końcowych z zakresu skuteczności, zużycia FVIII, bezpieczeństwa oraz jakości życia wskazała na istnienie zbieżności zarówno w zakresie samej definicji analizowanych punktów końcowych jak również sposobu prezentacji danych.

Skuteczność hemostatyczną oceniano jedynie w badaniu *CONTINUATION.*

Oceny częstości krwawień dokonano we wszystkich badaniach ujętych w zestawieniu prezentując dane w ujęciu rocznym. Sposób zaraportowania danych dla tego punktu końcowego był zróżnicowany. W badaniach dla Adynovi® wyrażono go w postaci średniej (SD) (*CONTINUATION*) oraz średniej i mediany (*PROPEL*), podczas gdy w badaniach dla Advate® tj. *Megias-Vericat 2019* jako medianę (IQR), w analizie *Mingot Castellano 2018* jako średnią (SD) oraz w próbie klinicznej *Valentino 2012* zarówno jako medianę jak i średnią.

Dane dotyczące liczby krwawień ogółem przedstawiono w dwóch badaniach *CONTINUATION* oraz *Valentino 2012*, podobnie jak dane dotyczące odsetka chorych, u których doszło do wystąpienia krwawień.

Dane dotyczące rocznego zużycia FVIII raportowano w badaniach dla Adynovi® jako średnią (SD) *CONTINUATION* oraz średnią i medianę (*PROPEL*), podczas gdy w badaniach dla Advate® jako średnią (*Mingot Castellano)* lub medianę (IQR) (*Megias Vericat 2019, Valentino 2012*).

Jakość życia oceniano w jedynie w badaniu *CONTINUATION*.

Oceny bezpieczeństwa dokonano w obu badaniach dla Adynovi® oraz w jednym badaniu dla Advate® - *Valentino 2012*. W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżne są następujące punkty końcowe: zgony, utrata z badania z powodu AE, SAE, AE ogółem oraz immunogenność, sposób przedstawienia wyników jest spójny, autorzy badań najczęściej zaraportowali te punkty końcowe jako liczba (%) pacjentów. Jednocześnie, należy pamiętać, iż w badaniu *Valentino 2012,* dane dla bezpieczeństwa odnoszące się do częstości występowania AE podano dla całościowej grupy chorych, a obok populacji chorych przyjmujących Advate® celem profilaktyki krwawień znajduje się również grupa chorych leczonych doraźnie.

**Tabela 174. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® vs Advate® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Mingot Castellano 2018 | Mergias Vericat 2019 | Valentino 2012 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Metodyka badania | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 36 | 21 | 34 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 22 (7-53)<br>- | 33 (IQR: 26,5–42,5)<br>- | 24,5 (7-59)<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne są wyniki | - | - | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≤15/>15 | - | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 95 | 82,4 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom aktywności FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom aktywności FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK. Docelowy poziom aktywności cz VIII wynosił 1% lub 2%, w zależnosci od ryzyka krwawień oraz stopnia aktywności fizycznej. | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK. Docelowy poziom aktywności cz VIII wynosił 1% lub 2-3%, w zależnosci od ryzyka krwawień oraz stopnia aktywności fizycznej. | Dawkowanie uzależnione od wartosci parametrów PK. Dawka w zakresie od 20 do 80 IU/kg m.c. co 72 h (SD=6) podawana dożylnie w bolusie. Docelowy poziom aktywności cz VIII wynosił 1-3%. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | - | 12 m-cy | 12 m-cy | średnia (zakres) 344 (97–394) dni |
| Okres obserwacji | - | Średnia 2,2 lata | 12 m-cy | 12 mc-y | 12 m-cy |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | Liczba i odsetek zdarzeń* | - | - | - |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | Średnia (SD)<br>-<br>-<br>Średnia (SD)<br>- | Mediana (IQR)<br>-<br>-<br>Mediana (IQR)<br>- | Mediana (IQR)/Średnia (SD)<br>-<br>-<br>-<br>- |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | - | - | N zdarzeń<br>-<br>-<br>-<br> |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | n (%) pacjentów | - | - | n (%) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | - | - | n (%) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - |
| Dawka FVIII | | | | | |
| Dawka na infuzję IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - | - | Mediana (zakres) |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - | - | Mediana (IQR) |
| Roczne zużycie - total | - | - | średnia (SD) | Mediana (IQR) | - |
| Częstość infuzji/tydzień | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - | Mediana | - |
| Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - | - | - |
| Jakość życia | | | | | |
| SF – 36 | - | średnia końcowa (SD) | - | - | - |
| HAEMO-SYM | - | średnia końcowa (SD) | - | - | - |
| Zgony | n (%) | n (%) | - | - | n (%) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | - | - | n (%) |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając drugą połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) wyniki dla profilaktyki długoterminowej oraz leczenia doraźnego, f) obliczono dysponując danymi z poziomu pacjenta

### 12.1.2. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® - profilaktyka spersonalizowana

Pomimo niewielkiej heterogeniczności klinicznej odnoszącej się zarówno do różnic w charakterystyce wyjściowej populacji chorych włączonych do badań (różnice w wieku, postaci choroby oraz wyjściowym ryzyku krwawień) przeprowadzono zestawienie wyników uzyskanych dla w badaniach dla Adynovi® vs danych dla Advate® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Advate® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią choroby to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla Advate® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION, Mingot Castellano 2018, Valentino 2012*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, Megias Vericat 2019),* w większości przypadków nie przeprowadzając analizy w podgrupach ze względu na wiek chorego. Co prawda, iż w badaniu *CONTINUATION* dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat), jednakże w żadnym z badań dla Advate® nie przeprowadzono analizy dla podobnej podgrupy chorych. Ponadto, interwencje stanowią produkt leczniczy Adynovi® oraz Advate® stosowane w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne da każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby uzyskać odpowiednio wysoki poziom aktywności FVIII, pozwalający na minimalizację ryzyka krwawień. Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. W próbie klinicznej *PROPEL,* w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3%, podobnie jak w badanach dla Advate®, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%.** Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL*.

***Roczna częstość krwawień***

Mediana (Q1-Q3) rocznego wskaźnika krwawień ogółem (ABR) dla Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) w populacji wynosi 2,0 (0,0-4,0), podczas gdy mediana (IQR) dla analogicznego wskaźnika zaraportowana dla Advate® w badaniu *Megias Vericat 2019* wynosiła 0 (0,0-2,0) a w próbie klinicznej *Valentino 2012* – 2,0 (IQR:6,9). Warto podkreślić, iż w badaniu *Megias Vericat 2019*, inaczej niż w badaniu *PROPEL* oraz *Valentino 2012* niemal wszyscy chorzy przed zmianą leczenia stosowali cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, i w momencie zmiany leczenia na Advate® na formę spersonalizowaną mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 1,0 epizodu. Dla przykładu w badaniu *PROPEL* wyjściowo 74% chorych przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, a mediana wskaźnika krwawień ogółem wynosiła w zależności od badania od 5-6 epizodów/rok. Biorąc pod uwagę istotnie różne wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *PROPEL* oraz *Megias Vericat 2019*, wnioskowanie na podstawie uzyskanych w tych badaniach ABR jest istotnie ograniczone.

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień ogółem w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) wynosił 3,6 (7,5), podczas gdy w badaniu *Mingot – Castellano 2018* wartość ta wynosiła 1,5 (1,9), podczas gdy w badaniu *Valentino 2012* – 1,9 (IQR: 1,1).

Ponadto, mediana (Q1-Q3) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) dla Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 0 (0,0-2,0), podczas gdy mediana (IQR) dla analogicznego wskaźnika zaraportowana dla Advate® w badaniu *Megias Vericat 2019* wynosiła również 0 (0,0-1,0).

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień dostawowych w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) wynosił 2,6 (7,4), podczas gdy w badaniu *Mingot – Castellano 2018* średnia (SD) wartość dla analogicznego wskaźnika krwawień dostawowych (jABR) wynosiła 0,7 (1,1).

***Krwawienia ogółem***

Dla zbliżonych okresów obserwacji, odsetek chorych u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) wynosił w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) 42%, podczas gdy w badaniu *Valentino 2012* - 26,5%.

***Zużycie FVIII***

Mediana (zakres) dawki na infuzję cz. VIII w przypadku zastosowania Adynovi® (*PROPEL, ramię 1-3%*) wynosiła 30,3 (23,3-40,3) IU/kg , podczas gdy w badaniu *Valentino 2012* 43 (12-107,1) IU/kg.

Mediana (zakres) rocznego zużycia FVIII wyrażona w IU/ kg m.c. w przypadku zastosowania Adynovi® (*PROPEL, ramię 1-3%*) wynosiła 3453,9 (2678,9-5022,4) IU/kg m.c., podczas gdy w badaniu dla Advate® (*Valentino 2012)* analogicznie mediana (IQR) ta wynosiła - 5197,8 (5005,1) IU/kg.

***Bezpieczeństwo***

W badaniu dla Adynovi® (*PROPEL, ramię 1-3%*) nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu, utraty pacjentów z badania z powodu AE podobnie jak w badaniu dla Advate®. Częstość występowania AE ogółem w badaniu dla Adynovi® (*PROPEL, ramię 1-3%*) wynosiła 59,6% i była zbliżona do analogicznej częstości w badaniu dla Advate® (*Valentino 2012*), która wynosiła 60,3%. W przypadku ciężkich AE, częstość ich występowania w badaniu *PROPEL,* ramię 1-3% wynosiła 5,3%, podczas gdy w badaniu *Valentino 2012* - 13%. W badaniu *PROPEL, ramię 1-3%* jak i próbie klinicznej *Valentino 2012* nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora.

***Podsumowując, roczne wskaźniki częstości krwawień ogółem jak również krwawień dostawowych były zbliżone, pomimo, iż populacja objęta badaniem dla Adynovi® różniła się istotnie w zakresie wyjściowego ryzyka krwawień. Roczne zużycie FVIII wyrażone jako liczba jednostek / kg m.c. było również zbliżone dla porównania Adynovi® vs Advate®. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż obie porównywane interwencje stanowią dobrze tolerowane opcje terapeutyczne, a ryzyko związane z występowaniem AE oraz SAE jest zbliżone.***

**Tabela 175. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® profilaktyka spersonalizowana**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Mingot Castellano 2018 | Megias Vericat 2019 | Valentino 2012 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 36 | 21 | 34 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 22 (7-53)<br>- | 33 (IQR 26,5–42,5)<br>- | 24,5 (7-59)<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostepne były wyniki | - | - | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≤15/>15 | - | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 95 | 82,4 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidulanie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 9-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie paramatrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK. Docelowy poziom aktywności cz VIII wynosiła 1% lub 2%, w zależnosci od ryzyka krwawień oraz stopnia aktywności fizycznej. | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK. Docelowy poziom aktywności cz VIII wynosiła 1% lub 2-3%, w zależnosci od ryzyka krwawień oraz stopnia aktywności fizycznej. | Dawkowanie uzależnione od wartosci parametrów PK. Dawka w zakresie od 20 do 80 IU/kg m.c. co 72 h (SD=6) podawana dożylnie w bolusie. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | 2,2 lata | 12 m-cy | 12 m-cy | średnia (zakres) 344 (97–394) dni |
| Okres obserwacji | 12 m-cy | | - | 12 m-cy | 12 mc-y | 12 m-cy |
| Częstość krwawień | | | | | | |
| Krawienia ogółem | 3,6 (7,5)/2 (0,0-4,0) | 1,6 (3,4)/0 (0-2) | 2,55 (0,65;9,9,95)[a**] | 1,5 (1,9)[f] | 0 (0-2) | 2,0 (6,9) |
| Krwawienia spontaniczne | 2,5 (6,6)/0 (0-4) | 0,7 (1,7)/ 0 (0-0) | 0,84 (0,12; 5,82)** | - | - | - |
| Krwawienia spontaniczne, dostawowe | 2,0 (6,4)/0 (0-2) | 0,5 (1,7)/0 (0-0) | - | - | - | - |
| Krwawienia dostawowe | 2,6 (7,4)/0 (0-2) | 1,1 (2,6)/ 0 (0-0) | 1,62 (0,52;5,06)** | 0,7 (1,1) | 0 (0-1) | - |
| Krwawienia pourazowe | 1,1 (2,0)/0 (0-2) | 0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | - | - | - | - |
| Liczba krwawień | | | | | | |
| Krawienia ogółem | - | | 103/22** | | | 141 |
| Krw. dostawowe | - | | 58/15** | | | - |
| Krw. spontaniczne | - | | 35/6** | - | - | - |
| Krw. pourazowe | - | | 91/21** | | | - |
| Krw. wymagajace leczenia | - | | - | | | |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | bd (58) | bd (38) | 15 (60)/3 (50)** | - | - | 25 (73,5) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | - | - | - | 9 (26,5) |
| Dawka FVIII | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3) | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)** | - | - | |
| Dawka na infuzję IU/kg | 74.0 (31.8)/ 66.2 (51.3-96.3 | 143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8) | - | - | - | 43 (12-107,1) |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | 3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4) | 7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3) | 5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)** | - | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | - | - | - | 198 784 (110 387) | 193,612 (167473-250,848) | 5197,8 (5005,1) |
| Roczne zużycie - total | 2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3) | 3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6) | 2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)** | - | 3 | - |
| Częstość infuzji/tydzień | 117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | | - | - | - | - |
| Częstość infuzji/rok | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | | | | |
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | 0 (0) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | - | - | 0 (0) |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0) | - | - | 44 (60,3)[e] |
| Ciężkie AE ogółem | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3) | - | - | 11 (13)[e] |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)* | | | 0 (0)[e] |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; **wynik dla populacji 12-17 lat; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) liczba zdarzeń f) dla populacji ogółem; g) odpowiedź doskonała/dobra; h) dla 3 lat obserwacji; i) wyniki badania AHEAD dla populacji pacjentów ≥18 roku życia, z umiarkowaną/ciężką postacią choroby odpowiednio dla 1,2,3,4,5 oraz 6 roku obserwacji wynoszą – ABR średnia 3,2 3,0 2,4 1,5 oraz 1,0.

### 12.1.3. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Advate® – profilaktyka standardowa

W wyniku przeprowadzonych przeglądów dla Adynovi® oraz Advate® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz osiem badań dla Advate® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej *AHEAD, Den Uijl 2009, Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, PASS EU/USA, Tarantino 2004, Valentino 2012, Zhao 2021)* w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla Advate® próba kliniczna *Valentino 2012* oraz *Tarantino 2004* stanowiły poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją typu otwartego, badania *AHEAD*, *Mingot Castellano 2018, Megias Vericat 2019, PASS EU/USA* stanowiły prospektywne badania obserwacyjne podczas gdy publikacje *Den Uijl 2009, Zhao 2021* prospektywne badania eksperymentalne.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach dla Adynovi® populację chorych stanowią pacjenci z ciężką hemofilią podczas gdy w przypadku badań dla Advate® jedynie w próbie klinicznej *Mingot-Castellano 2018* populacje stanowią chorzy wyłącznie z ciężką hemofilią, podczas gdy w pozostałych badaniach populacja jest bardziej heterogenna i obejmuje zarówno chorych z ciężką, umiarkowanie ciężką oraz umiarkowaną postacią choroby. Odsetek chorych z ciężką hemofilią w tych badaniach wahał się od 60% do 98%. W

zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniach w przypadku Adynovi® w badaniu *PROPEL* włączono pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (nie przeprowadzono analizy ze względu na wiek), podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* włączono chorych ≤75 lat (przeprowadzono analizę w poszczególnych grupach wiekowych). W badaniach dla Advate® populację włączoną stanowiły zarówno dzieci, młodzież jak i dorośli, wyjątek stanowi badanie *Mergias Vericat 2019,* gdzie włączono głównie dorosłych. Pod względem wcześniejszego leczenia, zdecydowana większość chorych uczestniczących w badaniach dla Adynovi® oraz Advate® uprzednio stosowała FVIII. Wyjątek stanowi badanie *PASS EU/USA*, gdzie 12% chorych stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni. **Odnośnie do rodzaju wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniach dla Advate® *Mingot Castellano 2018* oraz *Megias Vericat 2019* gdzie odpowiednio 100% oraz 81% chorych przed włączeniem do analizy stosowało profilaktykę krwawień mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem wyniosła 2,6 epizodu oraz 1-4 w zależności od pacjenta. W próbie klinicznej *Valentino 2012*, gdzie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu uprzednio stosowali cz. VIII w ramach leczenia doraźnego krwawień Podgrupa leczenia doraźnego, podano, iż kryterium włączenia stanowiło co najmniej 8 epizodów krwawienia dostawowego w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. W pozostałych badaniach nie podano informacji odnośnie do wyjściowej częstości krwawień.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w badaniu *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji.

W badaniach dla Advate® gdzie FVIII podawano w ramach profilaktyki standardowej (w dawkach stałych) w próbach klinicznych *Mingot Castellano 2018* oraz *Megias Vericat 2019* nie podano takiej informacji. Podczas gdy w badaniach dawka Advate® wahała się w przedziale od 20-40 IU kg średnio 2 dni (*Tarantino 2004, Zhao 2021, Valentino 2012*). Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*, podobnie jak dla większości badań dla Advate®, gdzie okres ten wynosił również 12 miesięcy, z wyjątkiem badania *AHEAD* gdzie podano, iż wyniki dostępne były po 3 i/lub 6 letnim okresie trwania badania (w zależności od punktu końcowego) oraz badania *Zhao 2021,* gdzie czas ten wynosił 6 miesięcy.

Analiza w zakresie zbieżności ocenianych w badaniach punktów końcowych z zakresu skuteczności, zużycia FVIII, bezpieczeństwa oraz jakości życia wskazała na istnienie znacznych rozbieżności zarówno w zakresie samej definicji analizowanych punktów końcowych jak również sposobu prezentacji danych.

W ramach punktu końcowego definiowanego jako skuteczność hemostatyczna, w badaniu *CONTINUATION* oraz *Zhao 2021* wyrażono ten punkt końcowy jako liczba (%) zdarzeń, podczas gdy w badaniach *AHEAD, PASS EU/USA, Tarantino 2004,* jako liczba i/lub (%) pacjentów z daną odpowiedzią.

Podobnie dla punktu końcowego odnoszącego się do określenia częstości krwawień (roczny wskaźnik krwawień) odnotowano zróżnicowany sposób prezentacji danych. W badaniach dla Adynovi® wyrażone zostały one jako średnia (SD) (*CONTINUATION*), podczas gdy w badaniu *PROPEL* jako średnia (SD) oraz mediana (Q1-Q3). W badaniach dla Advate® (*Megias-Vericat 2019, AHEAD, PASS EU/USA, Valentino 2012*) jako mediana (IQR). Niemniej jednak w próbach klinicznych *Mingot Castellano 2018* oraz *Tarantino 2004* wyniki te zaraportowano jako średnia (SD). W próbach klinicznych *Valentino 2012, AHEAD oraz Zhao 2021* wyniki te przedstawiono zarówno jako medianę jak i średnią.

W przypadku liczby (%) i częstości krwawień sposób zaraportowania był zbliżony we wszystkich badaniach. W badaniu *CONTINUATION* podano zarówno liczbę krwawień ogółem oraz z podziałem na etiologię oraz umiejscowienie, podobnie jak w badaniach dla Advate® (*Valentino 2012, AHEAD, Tarantino 2004, Zhao 2021).* Odsetek chorych u których doszło do wystąpienia krwawienia podano w badaniu *CONTINUATION* oraz w badaniach *Valentino 2012, AHEAD oraz Zhao 2021.*

Ocenę punktu końcowego definiowanego jako odsetek chorych z *zero bleeds* przeprowadzono w próbie klinicznej *PROPEL* oraz badaniach *Valentino 2012, AHEAD, Tarantino 2004, Zhao 2021.*

Dane dotyczące zużycia FVIII podczas profilaktyki w postaci dawki FVIII na infuzję/ kg m.c. raportowano w badaniach dla Adynovi® jako średnią (SD) (*CONTINUATION*), podczas gdy w badaniu *PROPEL* zarówno jako średnią (SD) jak i medianę (zakres). W przypadku badań dla Advate® jako średnią w *PASS EU/USA* oraz medianę *Tarantino 2004* oraz *Valentino 2012.*

Jakość życia oceniano w badaniach *CONTINUATION* oraz *PASS EU/USA, Zhao 2021.* Podczas gdy w badaniu dla Adynovi® do oceny jakości życia użyto następujących narzędzi: SF-36, *HAEMO-SYM* (*CONTINUATION),* a wyniki wyrażono jako średnia końcowa po 12 miesiącach leczenia, to w badaniu *PASS EU/USA* pomimo, iż użyto skali *SF-36* nie podano danych liczbowych i odniesiono się do grupy chorych poddanych leczeniu doraźnemu. W próbie klinicznej *Zhao 2021* wynik przedstawiono jako średnia końcowa.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zarówno w badaniach dla Adynovi® jak i Advate® oceniano zbieżne punktu końcowe tj. zgony, utrata z badania z powodu AE, SAE, AE ogółem oraz wystąpienie inhibitora. W większości badań sposób przedstawienia wyników jest spójny, autorzy badań najczęściej zaraportowali te punkty końcowe jako liczba (%) pacjentów. Warto podkreślić, iż w badaniach *Valentino 2012, AHEAD, Den Uijl 2009* oraz *PASS EU/USA* dane dla bezpieczeństwa podano dla całościowej grupy chorych, a obok populacji chorych przyjmujących Advate® celem profilaktyki krwawień znajduje się również grupa chorych leczonych doraźnie.

.

**Tabela 176. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Mingot Castellano 2018 | Megias Vericat 2019 | Valentino 2012 | AHEAD | Den Uijl 2009 | PASS EU/USA | Tarantino 2004 | Zhao 2021 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie obserwacyjne (OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, DB) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, DB) |
| Populacja | | | | | | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 36 | 21 | 34 | 406 | 54 | 297 | 111 | 61 |
| Wiek, lata mediana (zakres)<br>Średnia (SD) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 22 (7-53)<br>- | 33 (IQR: 26,5–42,5)<br>- | 31,5 (7-59)<br>- | 14,0 (0-78)<br>- | 21 (12-39)<br>- | Bd | 18 (10-65)<br>- | 12,0 (1-50)<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne są wyniki | - | - | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≤15/>15 | - | - | - | - | - | - | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 95 | 82,4 | 60,6 | 98 | 70 | 96,4 | bd |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP :100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 88 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | bd | Bd | mediana dawki 67,2 (IQR 53,6–79,4) IU/kg/tydz, 2-3x w tyg | 20-40 IU/kg co 48±6 godz. | Bd, co 2–3 dni u 88%, 1x w tyg. u 10%, codzienne u 2%; | średnia 41 (IQR 35-54) IU/kg/tydzień | Dawka 25-40 IU kg m.c średnio co 2-3 dni<br>Średnia dawka 29,1 IU/kg, średnia liczba infuzji/ tydz.: 2,8 | Dawka 20-40 IU kg m.c średnio co dwa dni. |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia 2,2 lata | - | - | średnia (zakres) 344 (97–394) dni | - | Min. 1 rok (mediana: 5 lat, IQR 3-6 lat) | 12 m-cy | min. 75 ED | 6 m-cy |
| Okres obserwacji | - | | - | 12 m-cy | 12 m-cy | 12 m-cy | 3/6 lat | Min. 1 rok (mediana: 5 lat, IQR 3-6 lat) | - | - | - |
| Punkty końcowe | | | | | | | | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | | Liczba i odsetek zdarzeń* | - | - | - | Liczba i odsetek chorych<br>(Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny) | - | Liczba i odsetek chorych<br>(Doskonała/ dobra)<br>-<br>-<br>- | Liczba i odsetek chorych | Odsetek zdarzeń |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>-<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | Średnia (SD)<br>-<br>-<br>Średnia (SD)<br>- | Mediana (IQR)<br>-<br>-<br>Mediana (IQR)<br>- | Mediana (IQR)/Średnia (SD)<br>-<br>-<br>-<br>- | Mediana (zakres)/średnia (SD)<br>-<br>-<br>Mediana (zakres)/średnia (SD)<br>- | -<br>-<br>-<br>Mediana (IQR) | Mediana<br>-<br>-<br>- | Średnia (zakres)<br>-<br>-<br>Średnia (zakres)<br>Średnia (zakres)<br>- | Średnia (SD)/ Mediana (zakres<br>-<br>Średnia (SD)/ Mediana (zakres)<br>Średnia (SD)/ Mediana (zakres)<br>Średnia (SD)/ Mediana (zakres)) |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | - | - | N zdarzeń<br>-<br>-<br>-<br>- | N (%) zdarzeń<br>N (%) zdarzeń<br>-<br>N (%) zdarzeń<br>- | - | - | N (%) zdarzeń<br>-<br>-<br>-<br>- | N (%) zdarzeń<br>-<br>N (%) zdarzeń<br>N (%) zdarzeń<br>- |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | n (%) pacjentów | - | - | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | - | - | - | n (%) pacjentów |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | - | - | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | - | - | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów[f] |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| l% pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>-<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>- | -<br>-<br>-<br>średnia (SD)<br>-<br>- | -<br>-<br>-<br>Mediana (IQR)<br>Mediana<br>- | Mediana (zakres)<br>-<br>Mediana (IQR)<br>-<br>-<br>- | -<br>-<br>-<br>Średnia (SD)/mediana (zakres)<br>-<br>Średnia (SD)/mediana (zakres) | -<br>-<br>mediana (IQR)<br>-<br>-<br>- | średnia<br>-<br>-<br>Średnia<br>- | Mediana (zakres)<br>-<br>-<br>-<br>-<br>- | - |
| Jakość życia<br>SF – 36<br>HAEMO-SYM | -<br>- | średnia końcowa (SD)<br>średnia końcowa (SD) | -<br>- | -<br>- | -<br>- | -<br>- | -<br>- | -<br>- | -<br>- | średnia końcowa (SD)<br>- |
| Zgony | n (%) | n (%) | - | - | - | - | - | n (%)[e] | n (%) | n (%) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | - | - | - | n (%) | - | n (%)[e] | - | n (%) |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] | n (%) | - | - | n (%) | n (%) |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] | n (%) | n (%)[e] | - | n (%) | n (%) |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | - | - | n (%)[e] | n (%) | n (%)[e] | n (%)[e] | n (%) | n (%) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) wyniki dla profilaktyki długoterminowej oraz leczenia doraźnego; f) obliczono poprzez odjęcie od całej populacji chorych, pacjentów u których wystąpiły krwawienia

### 12.1.4. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® - profilaktyka standardowa

Pomimo niewielkiej heterogeniczności klinicznej odnoszącej się zarówno do różnic w charakterystyce wyjściowej populacji chorych włączonych do badań (różnice w wieku, postaci choroby oraz wyjściowego ryzyka krwawień) jak również okresie ekspozycji na cz. VIII/obserwacji przeprowadzono zestawienie wyników uzyskanych dla Adynovi® – profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Advate® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty: Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką hemofilią to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla Advate® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION,* większość badań dla Advate®) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, Megias Vericat 2019, Den Ulij 2009, Tarantino 2004).* Pomimo, iż w badaniu *CONTINUATION* dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej, to w żadnym z badań dla Advate® nie przeprowadzono analizy dla podobnej podgrupy chorych. Ponadto, warto podkreślić, iż interwencje ocenianą stanowi produkt leczniczy Adynovi® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne da każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby uzyskać poziom aktywności FVIII wynoszący co najmniej 1% [14]. Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. W próbie klinicznej *PROPEL,* w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3%, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%.** Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL*, gdyż to wyniki dla tego ramienia wydają się bardziej odzwierciedlać praktykę kliniczną, biorąc pod uwagę, iż w ramach profilaktyki standardowej dawkowanie dobierane jest w sposób pozwalający na uzyskanie poziomu aktywności cz. VIII mieszącego się w zakresie od 1-3%.

***Roczna częstość krwawień***

Mediana rocznego wskaźnika krwawień ogółem (ABR) dla Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 2,0, podczas gdy mediana dla analogicznego wskaźnika zaraportowana w badaniach dla Advate® wyniosła od 0 do 2,6 epizodu/rok w zależności od badania.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień dostawowych w badaniu dla Adynovi® (*PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 0, podczas gdy w badaniach dla Advate® od 0,0 od 1,7 epizodu/rok.

Średnia wartość (SD) rocznego wskaźnika krwawień ogółem w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) wynosiła 3,6 (7,5), podczas gdy w badaniach dla Advate® wartości te wahały się od 2,0 do 6,3.

Średnia wartość (SD) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) wynosiła 2,6 (7,4), podczas gdy w badaniach dla Advate® wartości te wahały się od 1,3 do 2,5 epizodu/rok.

***Krwawienia ogółem***

W zbliżonych okresach ekspozycji na cz. VII wynoszących 12 miesięcy odsetek chorych, u których nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia (bez względu na jego przyczynę) wynosił w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) 42%, podczas gdy w badaniach dla Advate® wynosił 41% w badaniu *Valentino 2012* oraz 30% w badaniu *Tarantino 2004.*

***Zużycie FVIII***

Mediana (zakres) oraz średnia dawka cz. VIII na infuzję wynosiła w badaniu *PROPEL* (ramię 1-3%) odpowiednio 30,3 (23,3-40,3) oraz 33 (12,6) IU/kg, podczas gdy w badaniu dla Advate® mediana ta wynosiła 31,4 (11,8-80,9) IU/kg mc (*Valentino 2012),* 30,7 (9,4;110,7) IU/kg *(Tarantino 2004),* podczas gdy średnia 29,1 IU/kg (*PASS EU/USA*).

Średnie, roczne zużycie FVIII w przypadku zastosowania Adynovi® (*PROPEL*) w populacji chorych w wieku od 12 roku życia wynosiło 3 860,8 IU/kg m.c., podczas gdy w badaniu dla Advate® (*Valentino 2012)* - 5768,2 (1697,4) IU/kg.

***Bezpieczeństwo***

W badaniu dla Adynovi® nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu, jak również utraty pacjentów z badania z powodu AE podobnie jak w większości badań dla Advate®. Częstość występowania AE ogółem w badaniu dla Adynovi® wynosiła 59% podczas gdy w badaniach dla Advate® wynosiła od 23% do 93% w zależności od badania i okresu obserwacji. W przypadku ciężkich AE, odsetek chorych doświadczających SAE w badaniu *PROPEL*, ramię 1-3% wynosił 5,3%, podczas gdy w badaniach dla Advate® od 0% do 13% w zależności od badania. W badaniu dla Adynovi® (*PROPEL)* nie odnotowano przypadków wystąpienia inhibitora, w badaniach dla Advate® odsetek chorych, u których zaraportowano wystąpienie trwałego inhibitora wynosił od 0% do 2%.

***Podsumowując, roczne wskaźniki częstości krwawień ogółem jak również krwawień dostawowych dla porównywalnych interwencji były zbliżone, pomimo, iż populacja uczestnicząca w badaniu PROPEL cechowała się wysokim wyjściowym ryzykiem krwawień. Roczne zużycie FVIII wyrażone jako liczba jednostek cz. VIII / kg m.c. było numerycznie niższe w przypadku Adynovi® w porównaniu do Advate®. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż obie porównywane interwencje stanowią dobrze tolerowane opcje terapeutyczne.***

**Tabela 177. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Mingot Castellano 2018 | Megias Vericat 2019 | Valentino 2012 | AHEAD | Den Uijl 2009 | PASS EU/USA | Tarantino 2004 | Zhao 2021 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne obserwacyjne „przed/po" (OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie obserwacyjne (OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, DB) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, DB) |
| Populacja | | | | | | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 36 | 21 | 34 | 406 | 54 | 297 | 111 | 61 |
| Wiek, lata mediana (zakres) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 22 (7-53)<br>- | 33 (IQR 26,5–42,5)<br>- | 31,5 (7-59)<br>- | 14,0 (0-78)<br>- | 21 (12-39)<br>- | bd<br>- | 18 (10-65)<br>- | 12,0 (1-50)<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostepne były wyniki | - | - | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≤15/>15 | - | - | <6/6-<12/12-17/≥18 dla ABR | - | - | - | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 95 | 82,4 | 60,6 | 98 | 70 | 96,4 | - |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 88 | PTP: 100 | PTP:100 |
| Interwencja | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidulanie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 9-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie paramatrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Bd | Bd | Mediana dawki 67,2 (IQR 53,6–79,4) IU/kg/tydz, 2-3x w tyg | 20-40 IU/kg co 48±6 godz. | Bd, co 2–3 dni u 88%, 1x w tyg. u 10%, codzienne u 2%; | średnia 41 (IQR 35-54) IU/kg/tydzień | Dawka 25-40 IU kg m.c średnio co 2-3 dni<br>Średnia dawka 29,1 IU/kg, średnia liczba infuzji/ tydz.: 2,8 | Dawka 20-40 IU kg m.c średnio co dwa dni. |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | 2,2 lata | 12 m-cy | 12 m-cy | średnia (zakres) 344 (97–394) dni | - | Min. 1 rok (mediana: 5 lat, IQR 3-6 lat) | 12 m-cy | min. 75 ED | 6 m-cy |
| Okres obserwacji | 12 m-cy | | - | 12 m-cy | 12 mc-y | 12 m-cy | 1-6 lat | Min. 1 rok (mediana: 5 lat, IQR 3-6 lat) | 12 m-cy | min. 75 ED | - |
| Punkty końcowe | | | | | | | | | | | |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia dostawowe | 3,6 (7,5)/2 (0,0-4,0)<br>2,5 (6,6)/0 (0-4)<br>2,0 (6,4)/0 (0-2)<br>2,6 (7,4)/0 (0-2)<br>1,1 (2,0)/0 (0-2) | 1,6 (3,4)/0 (0-2)<br>0,7 (1,7)/ 0 (0-0)<br>0,5 (1,7)/0 (0-0)<br>1,1 (2,6)/ 0 (0-0)<br>0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | 2,55 (0,65;9,9,95)[a]**<br>0,84 (0,12; 5,82)**<br>-<br>1,62 (0,52;5,06)**<br>- | 2,2 (2,2)<br>-<br>-<br>1,3 (1,7)<br>- | 1 (0-1)<br>-<br>-<br>0 (0-1)<br>- | 1,0 (3,5)<br>-<br>-<br>-<br>- | 0 (0-15,9)/2 (3,1)[g]<br>-<br>-<br>1 (0-28)/2,5 (4,5)[h]<br>- | -<br>-<br>-<br>1,7 (0,7-4,4)<br>- | 2,6<br>-<br>-<br>-<br>- | 6,3 (0,0-46,6)<br>4,1 (0-26,1)<br>-<br>-<br>4,7 (0-25,4) | 2,5 (4,5)/ 0 (0-22,1)<br>0,5 (1,5)/ 0 (0-6,7)<br>-<br>1,9 (3,9)/ 0 (0-22,1)<br>1,3 (2,8)/ 0 (0-26,1) |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Krwawienia pourazowe | | | | | | | | | | | |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | -<br>-<br>-<br>-<br>- | 103/22**<br>58/15**<br>35/6**<br>91/21**<br>- | - | - | 104<br>-<br>-<br>-<br>- | 403 [h]<br>-<br>128 [h]<br>150[h]<br>- | - | - | 510<br>-<br>162<br>228<br>- | 72<br>-<br>15<br>38<br>- |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | bd (58) | bd (38) | 15 (60)/3 (50)** | | - | 19 (59) | 37 (47) [g] | - | - | 75 (70) | 39 (64) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | - | - | - | 13 (41)[j] | 42 (53)[g] | - | - | 32 (30)[j] | 22 (34) |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3)<br>74.0 (31.8)/ 66.2 (51.3-96.3<br>3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4)<br>-<br>2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3)<br>117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6)<br>143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8)<br>7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3)<br>-<br>3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6)<br>189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)**<br>-<br>5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)**<br>-<br>2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)**<br>- | -<br>-<br>-<br>199 466 (103 670)<br>-<br>- | -<br>67,2 (53,6-79,4)<br>-<br>193 612 (167473-250848)<br>-<br>- | 31,4 (11,8-80,9)<br>-<br>5768,2 (11697,4)<br>-<br>-<br>- | -<br>-<br>-<br>266 792 (155 142)/rok<br>/244 510 (17 121-695 850)[h]<br>-<br>181,3 (53,4)/ 182,6 (8,6–364,7)[h] | -<br>-<br>-<br>2434 (1687; 2949)<br>-<br>- | 29,1<br>-<br>-<br>-<br>2,8<br>- | 30,7 (9,4;110,7)<br>-<br>-<br>-<br>-<br>- | - |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | 3 (<1)[e] | 0 (0) | 0 (0) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | - | - | - | 1 (0,2)[h] | - | 5 (1)[e] | - | 0 (0) |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0) | - | - | 53 (65)[e] | 406 (57,9)[g] | - | - | 101 (93) | 17 (23,9) |
| Ciężkie AE ogółem | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3) | - | - | 11 (13)[e] | 63 (12) [h] | 0 (0) | - | 6 (6) | 4 (5,6) |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)* | - | - | 0 (0)[e] | 9 (2)[h] | 0 (0) | 7 (1)[e] | 1 (1) | 0 (0) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; **wynik dla populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) liczba zdarzeń; g) dane dla 6 letniego okresu obserwacji; h) dane dla 3 lat obserwacji; i) wyniki badania AHEAD dla populacji pacjentów ≥18 roku życia, z umiarkowaną/ciężką postacią choroby odpowiednio dla 1,2,3,4,5 oraz 6 roku obserwacji wynoszą – ABR średnia 3,2 3,0 2,4 1,5 oraz 1,0; j) obliczono poprzez odjęcie od całej populacji chorych, pacjentów u których wystąpiły krwawienia

### 12.1.5. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs NovoEight®

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz NovoEight® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz cztery badania dla NovoEight® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej (*GUARDIAN-1, GUARDIAN-2* oraz *GUARDIAN-7, GUARDIAN-10)* w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla NovoEight® wszystkie zidentyfikowane badania stanowią prospektywne badania eksperymentalne.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach wziętych pod uwagę w ramach tego porównania populację chorych stanowią pacjenci z ciężką postacią choroby, którzy uprzednio otrzymywali FVIII (PTP). W zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniach w przypadku Adynovi® w badaniu *PROPEL* włączono pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, nie podając danych dla podgrupy chorych w wieku od 12 do 18 lat. W próbie klinicznej *CONTINUATION* uczestniczyli chorzy w wieku ≤ 75 lat, autorzy zapewnili dane dla subpopulacji chorych w wieku od 12 do 17 lat. W przypadku badań dla komparatora populację włączoną do badań *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN 10* stanowili chorzy w wieku co najmniej 12 lat, podczas gdy do badania *GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* włączano pacjentów bez limitu wiekowego. We wszystkich badaniach dla NovoEight® dostępne były dane dla populacji chorych wieku od 12 do 17 lat. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do**

**badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o umiarkowanym/wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniach dla NovoEight® jedynie w badaniu *GUARDIAN* 7 podano, informacje dotyczącą rocznego wskaźnika krwawień ogółem przed włączeniem do badania, których w przypadku chorych stosujących uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki wynosił 24,6 epizodu/rok podczas gdy w przypadku chorych w grupie leczenia doraźnego 53,7 epizodu/rok. W badaniu tym podano, iż odsetek chorych, którzy w jakimkolwiek punkcie czasowym w okresie 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania stosowali cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień wynosił 56%.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W badaniach dla NovoEight® w populacji chorych ≥ 12 lat, gdzie FVIII podawano w ramach profilaktyki standardowej (w dawkach stałych) dawkowanie FVIII wynosiło 25-50 IU/kg m.c co dwa dni, lub 25-60 IU/kg m.c. trzy razy w tygodniu. Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*. W badaniach dla NovoEight ®czas leczenia/obserwacji wynosił w badaniu *GUARDIAN 1* – średnio 6 miesięcy (≥ 50 ED), w badaniach *GUARDIAN-2* oraz *GUARDIAN 7* podano informacje, iż średnia liczba dni ekspozycji (ED) na FVIII /pacjenta wynosiła odpowiednio 567,3 EDs/pacjenta oraz 224,1 ED, podczas gdy w badaniu *GUARDIAN 10* okres stosowania cz. VIII wynosił zaledwie 8 tygodni.

W zakresie zbieżności ocenianych w ramach skuteczności w badaniach dla Adynovi® oraz NovoEight® punktów końcowych uznano, iż istnieje duża zbieżność w zakresie definicji oraz sposobu prezentacji danych, z wyjątkiem większości punktów końcowych w badaniu *GUARDIAN 7*, wyniki z wyjątkiem częstości krwawień podano łącznie dla populacji chorych przyjmujących NovoEight® celem profilaktyki i leczenia krwawień (profilaktyka standardowa/leczenie doraźne). Stąd wyniki tej publikacji (z wyjątkiem danych o częstości krwawień na rok) nie zostaną uwzględnione na etapie prac nad zestawieniem danych w części dotyczącej skuteczności klinicznej. Podobnie w przypadku danych z badania *GUARDIAN 10*, ze względu na znacząco krótszy niż w pozostałych badaniach okres ekspozycji na FVIII oraz brak danych dla rocznej częstości krwawień zdecydowano o niewykorzystaniu tych danych podczas zestawienia w części dotyczącej skuteczności klinicznej.

Dane dotyczące skuteczności hemostatycznej zaprezentowano w badaniu *CONTINUATION* oraz wszystkich badaniach dla NovoEight® podając liczbę zdarzeń dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi hemostatycznej. W próbie klinicznej *GUARDIAN 7* dane przedstawiono łącznie dla profilaktyki i leczenia doraźnego.

Oceny częstości krwawień ogółem dokonano we wszystkich badaniach ujętych w zestawieniu prezentując dane w ujęciu rocznym. W badaniach dla Adynovi® wynik ten wyrażono w postaci średniej (95% CI) (*CONTINUATION*) oraz średniej i mediany (*PROPEL*), w badaniach dla NovoEight® (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7*) zarówno jako medianę (IQR) i średnią (95%CI).

Dane dotyczące liczby krwawień ogółem przedstawiono w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz we wszystkich badaniach dla NovoEight®, podobnie jak dane dotyczące odsetka chorych, u których doszło do wystąpienia krwawień.

Dane dotyczące rocznego zużycia FVIII /kg m.c. raportowano w badaniach dla Adynovi® jako średnią (SD) *CONTINUATION* oraz średnią i medianę (*PROPEL*), podczas gdy w badaniach dla NovoEight® jako średnią (*GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10)*.

Pomimo, iż oceny jakości życia dokonano z użyciem tej samej skali *HEAMO-SYM* w badaniu *CONTINUATION* oraz *GUARDIAN 2*, to różny sposób prezentacji danych (średnia końcowa vs średnia zmiana) uniemożliwił zestawienie w tym zakresie.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżne zaraportowano następujące punkty końcowe: AE ogółem, SAE oraz immunogenność (występowanie inhibitora). Sposób prezentacji wyników dla SAE różnił się. W badaniach dla Adynovi® podano liczbę (odsetek chorych), którzy doświadczyli danego zdarzenia, podczas gdy w badaniach *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN 2, GUARDIAN 7* dane te zaprezentowano jako liczbę zdarzeń.

**Tabela 178. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs NovoEight® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | GUARDIAN -1 | GUARDIAN -2 | GUARDIAN-7 | GUARDIAN 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 50 | 199 | 68 | 60 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres)<br>średnia (SD) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | -<br>27,9 (11,8) | Bd | -<br>13,94 (10,99) | 25 (12-50)<br>24,9 (8,32) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne sa wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/6-<12/12-17/≥18 | 12-17/≥18 | <6/6-<12/12-17/≥18 | <6/6-<12/12-17/≥18 | 12-17/≥18 |
| Ciężka postać choroby*, % | 100 | | 100 | 100 | 100 | 100 | 95 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3%<br>(z zastosowaniem myPKFiT) | Dawka 25-50 IU/kg m.c. podawana co dwa dni lub dawka 25-60 IU/kg m.c. stosowana trzy razy w tygodniu | Dawka 25-50 IU/kg m.c. podawana co dwa dni lub dawka 25-60 IU/kg m.c. stosowana trzy razy w tygodniu | Dla pacjentów ≥12 roku życia 20–40 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg trzy razy w tygodniu;<br>Dla pacjentów <12 roku życia 25–50 IU/kg co drugi dzień lub 25–60 IU/kg trzy razy w tygodniu. | Dawka 20–45 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg co dwa dni lub trzy razy w tygodniu; |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | - | Średnia: 6 m-cy | Średnia: 567,3 ED/pacjenta | średnia (zakres): 224,1 (2-345) ED | 8 tygodni |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Okres obserwacji | - | Średnia 2,2 lata | Średnia 6 m-cy | - | średnia (zakres): 224,1 (2-345) ED | - |
| Punkty końcowe | | | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | Liczba i odsetek zdarzeń* | Liczba i odsetek zdarzeń<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | Liczba i odsetek zdarzeń<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | Liczba i odsetek zdarzeń<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny^ | Liczba i odsetek zdarzeń<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>-<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | Średnia (95% CI)/mediana (IQR)<br>-<br>Średnia (95% CI)/mediana (IQR)<br>-<br>Średnia (95% CI)/mediana (IQR) | Średnia (95% CI)/mediana (IQR)<br>-<br>Średnia (95% CI)/mediana (IQR)<br>-<br>- | Średnia (95% CI)/ mediana (IQR)<br>-<br>-<br>-<br>- | - |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>- | N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>- | N zdarzeń^<br>N zdarzeń^<br>N zdarzeń^<br>N zdarzeń^<br>- | N (%) zdarzeń<br>N (%) zdarzeń<br>N (%) zdarzeń<br>N (%) zdarzeń<br>- |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów^ | n (%) pacjentów |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów^ | n (%) pacjentów^ | n (%) pacjentów |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - | - | - | - |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>-<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>- | -<br>-<br>-<br>-<br>-<br>- | Średnia-<br>-<br>Średnia<br>-<br>-<br>- | Średnia<br>-<br>Średnia<br>-<br>-<br>- | -<br>-<br>Średnia<br>-<br>-<br>- |
| Jakość życia<br>SF – 36<br>HAEMO-SYM | -<br>- | średnia końcowa (SD)[d]<br>średnia końcowa (SD)[d] | -<br>Średnia zmiana (SD) | - | - | - |
| Zgony | n (%) | n (%) | - | n (%)^ | n (%) | n (%) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | - |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%)^ | n (%)^ | n (%) |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | N zdarzeń | N zdarzeń^ | n (%)/N zdarzeń^ | n (%) TEAE |
| Immunogenność (wystąpienie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%)/n (%)** | n (%)/n (%)** | n (%)/n (%)** | n (%)/n (%)** |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; * dla populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat, a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) z powodu SAE; ^ łącznie dla profilaktyki / leczenia doraźnego

### 12.1.6. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs NovoEight®

Pomimo niewielkiej heterogeniczności klinicznej odnoszącej się zarówno do różnic w charakterystyce wyjściowej populacji chorych włączonych do badań oraz różnice w długości czasu trwania profilaktyki przeprowadzono zestawienie wyników uzyskanych dla w badaniach dla Adynovi® vs NovoEight®.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Advate® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią choroby to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla NovoEight® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, GUARDIAN 1 oraz GUARDIAN*

*10)*. W związku z faktem, iż w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz wszystkich badaniach dla NovoEight® przeprowadzono analizę w podgrupie, która pod względem wieku chorych zbliżona jest do populacji docelowej (chorzy w wieku od 12 do 17 lat) zdecydowano się również odnieść do wyników w ramach tej podgrupy korzystając z dostępnych danych. Warto jednak podkreślić, że w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%,** co w świetle opinii ekspertów, jest poziomem wyższym niż zalecany w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**. Aktualnie zgodnie z przyjętym konsensusem przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również przekłada się na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, wnioskowanie w oparciu o dane dla tego zestawienia należy traktować z ostrożnością.

***Roczna częstość krwawień***

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień ogółem dla Adynovi® w badaniu *PROPEL, ramię 1-3%*, wynosi 3,6 (7,6) epizodu/rok, podczas gdy w badaniach *GUARDIAN 1, GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* wynosi odpowiednio dla populacji ogółem 6,5, 2,44 oraz 2,62 epizodu/rok.

Średni (SD roczny wskaźnik krwawień ogółem dla Adynovi® (*CONTINUATION*) w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat wynosi 2,55 (95%CI: 0,65; 9,95) podczas gdy w badaniach dla NovoEight® (*GUARDIAN 1, GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7)* analogiczny wskaźnik dla tej samej populacji wynosił odpowiednio: 5,55 (95%CI: 3,35; 9,19) oraz 1,96 (95% CI:1,35; 2,84) oraz 1,93 (95%CI: 0,79; 4,70)).

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień spontanicznych dla Adynovi® w badaniu *PROPEL, ramię 1-3%*, wynosi 2,5 (6,6) epizodu/rok, podczas gdy w badaniach *GUARDIAN 1, GUARDIAN 2* średni estymowany wskaźnik (95% CI) wynosi odpowiednio dla populacji ogółem -4,32 (95% CI: 3,34; 5,59) oraz 1,34 (95% CI: 1,07; 1,68).

Podobnie średni roczny wskaźnik dla krwawień spontanicznych w podgrupie chorych w wieku do 12 do 17 lat stosujących Adynovi® wynosi odpowiednio 0,84 (95% CI: 0,12; 5,82), podczas gdy w przypadku NovoEight® w badaniach *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN* 2 odpowiednio 3,15 (95%CI: 1,73; 5,72) oraz 1,14 (95%CI: 0,71;1,83).

***Krwawienia ogółem***

Ze względu na znaczące różnice w czasie trwania leczenia profilaktycznego, mogące w znaczący sposób wpłynąć na obserwowaną liczbę krwawień jak również pacjentów, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego epizodu krwawienia nie przeprowadzono zestawienia danych.

***Zużycie cz. VII***

Średnia (SD) dawka cz. VIII na infuzję w badaniu *PROPEL* ramię -3% wynosi 3860,8 (1658) IU/kg mc, podczas gdy w badaniu *GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* wartość ta wynosiła odpowiednio 32,5 IU/kg m.c oraz 40,5 IU/kg mc.

Średnie roczne zużycie na pacjenta wynosiło w badaniu *PROPEL* ramię -3%, podczas gdy w próbach klinicznych *GUARDIAN 2* oraz *GUARDIAN 7* analogiczna wartość wynosiła odpowiednio 5094 IU/kg m.c oraz 6288 IU/kg mc.

***Bezpieczeństwo***

Zarówno w badaniach dla Adynovi® jak i badaniach dla NovoEight® nie odnotowano przypadków zgonu, z wyjątkiem jednego chorego w badaniu *GUARDIAN 2*.

W badaniach dla Adynovi® odsetek chorych utraconych z badania z powodu AE wynosił odpowiednio w badaniu *PROPEL* 0%, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* - 2,3%, w próbie klinicznej *GUARDIAN 1* oraz *GUARDIAN 2* odnotowano pojedyncze przypadki utraty chorych z badania z powodu wystąpienia AE.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie AE ogółem w badaniach dla Adynovi® był zbliżony do analogicznego odsetka obserwowanego w badaniach dla NovoEight®. We wszystkich badaniach ujętych w ramach niniejszego zestawienia nie odnotowano przypadków występowania inhibitora (*CONTINUATION, PROPEL, GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN 7, GUARDIAN 10*).

***Podsumowując, pomimo iż w badaniach dla NovoEight® wartości odnoszące się do rocznej częstości krwawień ogółem oraz krwawień spontanicznych były dość zróżnicowane, można wnioskować, iż porównywane interwencje cechują się zbliżoną skutecznością w zakresie częstości krwawień. Roczne zużycie FVIII wyrażone jako liczba jednostek / kg m.c. było również zbliżone dla porównania Adynovi® vs NovoEight®. Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż obie porównywane interwencje stanowią dobrze tolerowane opcje terapeutyczne, a ryzyko związane z występowaniem AE oraz SAE jest zbliżone.***

**Tabela 179. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs NovoEight® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | GUARDIAN -1 | GUARDIAN -2 | GUARDIAN 7 | GUARDIAN 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| **Populacja** | | | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216 | 50 | 199 | 68 | 60 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | | | | |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres)<br>Średnia (SD) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | -<br>27,9 (11,8) | -<br>- | -<br>13,94 (10,99) | 25 (12-50)<br>24,9 (8,32) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostepne były wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | 12-17/≥18 | <6/6-<12/12-17/≥18 | <6/6-<12/12-17/≥18 | 12-17/≥18 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 100 | 100 | 95 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Dawka 25-50 IU/kg m.c. podawana co dwa dni lub dawka 25-60 IU/kg m.c. stosowana trzy razy w tygodniu | Dawka 25-50 IU/kg m.c. podawana co dwa dni lub dawka 25-60 IU/kg m.c. stosowana trzy razy w tygodniu | Dla pacjentów ≥12 roku życia 20–40 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg trzy razy w tygodniu;<br>Dla pacjentów <12 roku życia 25–50 IU/kg co drugi dzień lub 25–60 IU/kg trzy razy w tygodniu. | Dawka 20–45 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg co dwa dni lub trzy razy w tygodniu |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia (SD) 2,2 (1,1) lata | Średnia: 6 m-cy | Średnia: 567,3 ED/pacjenta | średnia (zakres): 224,1 (2-345) ED | 8 tygodni |
| Okres obserwacji | - | | - | - | - | średnia (zakres): 224,1 (2-345) ED | - |

| Punkty końcowe | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia spontaniczne, dostawowe<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | 3,6 (7,5)/2 (0,0-4,0)<br>2,5 (6,6)/0 (0-4)<br>2,0 (6,4)/0 (0-2)<br>2,6 (7,4)/0 (0-2)<br>1,1 (2,0)/0 (0-2) | 1,6 (3,4)/0 (0-2)<br>0,7 (1,7)/ 0 (0-0)<br>0,5 (1,7)/0 (0-0)<br>1,1 (2,6)/ 0 (0-0)<br>0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | 2,55 (0,65;9,95)[a**]<br>0,84 (0,12; 5,82)**<br>-<br>1,62 (0,52;5,06)**<br>- | 6,50 (5,30; 7,97)/ 5,55 (3,35-9,19)**<br>4,32 (3,34; 5,59)/ 3,15 (1,73; 5,27)**<br>-<br>-<br>1,62 (1,22-2,15)/2,07 (1,00-4,29)** | 2,44 (1,06-2,89)/1,96 (1,35-2,84)**<br>1,34 (1,07-1,68)/1,14 (0,71-1,83)**<br>-<br>-<br>- | 2,62 (1,79; 8,82)/1,93 (0,79; 4,70)**<br>-<br>-<br>-<br>- | - |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | - | - | 103/22**<br>58/6**<br>35/15**<br>-<br>91/21** | 499/67**<br>389/52**<br>332/38*<br>124/25**<br>- | 1782/196**<br>977/114*<br>803/81**<br>-<br>- | 925/52**^<br>650/49**^<br>771/43**^<br>148/10**^<br>- | 49/3**<br>40/2**<br>46/2**<br>9/1**<br>- |
| Liczba (%) odsetek chorych z krwawieniami ogółem | - | - | 15 (60)/3 (50)** | 105/150 (70)/15 (63)*8 | 170 (82,1)/22 (95,7)** | 54 (84,4)/8 (53,3)**^ | 19 (31,7)/2 (20)** |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | - | 45 (30)/9 (37)** | 37 (17,9)/1 (4,3)** | 12 (17,6)/7(46,7)**^ | 41 (68,3)/8 (80)** |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3)<br>74.0 (31.8)/ 66.2 (51.3-96.3<br>3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4)<br>- | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6)<br>143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8)<br>7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3)<br>-<br>3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6)<br>189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)**<br>-<br>5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)**<br>-<br>2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)**<br>- | - | 32,5<br>-<br>5094<br>-<br>-<br>- | 40,5<br>-<br>6288<br>-<br>-<br>- | -<br>-<br>7030**<br>-<br>-<br>- |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3)<br>117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | | | | | | |
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0)/0 (0)** | - | 1 (0,5)^ | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)** |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)*/bd | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 0 (0)** | - |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0)** | 100 (67)/ 14 (58)** | 183 (86)/22 (95,7)****^ | 46 (67,6)^ | 6 (10) TEAE |
| Ciężkie AE ogółem | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3)** | 9 zdarzeń | 47/6 zdarzeń**^ | 4^ | 0 (0)/0 (0)** |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)/0 (0)** |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; **wynik dla populacji dzieci w wieku od 12 do 17 lat; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) z powodu SAE; f) łącznie dla profilaktyki standardowej oraz leczenia doraźnego

### 12.1.7. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Afstyla®

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji dla produktów leczniczych Adynovi® oraz Afstyla® zidentyfikowano: dwa badania kliniczne (*CONTINUATION, PROPEL*), oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej, u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A oraz jedno badanie dla produktu leczniczego Afstyla® (*Mahlangu 2016*), stosowanego w ramach profilaktyki standardowej, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołooperacyjnej, u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. Badanie *Mahlangu 2016* oceniające efektywność kliniczną Afstyla® jest jednoramiennym prospektywnym badaniem eksperymentalnym, prowadzonym bez zaślepienia próby.

We wszystkich próbach włączonych do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną Adynovi®, jak również Afstyla® uczestniczyli pacjenci z ciężką hemofilią typu A (FVIII < 1%), u których zastosowano uprzednio leczenie substytucyjne cz. FVIII. Pod względem wieku chorych do badań *PROPEL* i *Mahlangu 2016* zakwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat. Do próby klinicznej *CONTINUATION* włączono chorzy wieku ≤ 75 lat. Podczas gdy w próbach klinicznych *PROPEL* oraz *Mahlangu 2016* nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek chorego, to w badaniu *CONTINUATION* wyodrębniono wyniki w zależności od wieku chorych, prezentując dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat). **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosł 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o umiarkowanym/wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniu dla Afstyla® podano jedynie informację, iż 40% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W badaniu *Mahlangu 2016* dawkowanie Afstyla® w ramach profilaktyki standardowej wynosiło od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień lub od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz.

Czas stosowania cz. FVIII w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku (średnia) dla badania *CONTINUATION*. Autorzy badania *Mahlangu 2016* nie podają informacji dotyczących długości okresu leczenia (obserwacji) w niniejszej próbie klinicznej.

Analiza w zakresie ocenianych w badaniach dla Adynovi® i Afstyla® punktów końcowych z zakresu skuteczności wskazuje na istnienie dużej zbieżności w odniesieniu do sposobu definicji i przedstawienia wybranych punktów

końcowych. Skuteczność hemostatyczną oceniano zarówno w badaniu *CONTINUATION* oraz *Mahlangu 2016,* prezentując dane w formie liczby zdarzeń.

W odniesieniu do sposobu definiowania oraz raportowania punktu końcowego dotyczącego częstości krwawień, widoczne jest iż zarówno wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla Adynovi®, jak również Afstyla® wyniki dotyczące częstości krwawień przedstawiono w postaci średniej oraz mediany (*PROPEL, Mahlangu 2016*), podczas gdy w próbie klinicznej *CONTINUATION* w formie średniej.

W zakresie punktu końcowego odnoszącego się do liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami dane te dostępne był w badaniu *CONTINUATION i Mahlangu 2016.* Dla punktu końcowego odnoszącego się do liczby (%) chorych z krwawieniem, można na podstawie danych z badania *PROPEL* oraz poprzez odwrócenie zaraportowanego dla Afstyla® punktu końcowego odnośnie do liczby (%) chorych, u których nie wystąpił epizod krwawienia zestawić takie dane, jednakże podobnie jak powyżej takie zestawienia ma sens jedynie w przypadku, gdy zestawione zostają wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji. Stąd biorąc pod uwagę brak informacji o okresie ekspozycji w badaniu dla komparatora odstąpiono od takiego porównania.

W zakresie zużycia cz. VIII, dawkę cz. VIII podawaną w ramach pojedynczej infuzji jak również dane dotyczące rocznego zużycia cz. VIII w badaniu *PROPEL* podano zarówno w formie średniej oraz mediany, w badaniu *CONTINUATION* jako średnią, podczas gdy w próbie klinicznej *Mahlangu 2016* jako medianę.

Dla punktu końcowego odnoszącego się do jakości życia nie przeprowadzono zestawienia danych z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniu dla komparatora.

W badaniach klinicznych zarówno dla Adynovi®, jak również komparatora (Afstyla®) w zakresie oceny bezpieczeństwa odnotowano homogenne pod względem definicji oraz sposobu przedstawienia danych punkty końcowe takie jak: utrata z badania z powodu AE, SAE, AE ogółem, jak również immunogenność. Dla punktu końcowego wyrażonego jako zgon nie przeprowadzono zestawienia danych z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniu dla komparatora.

Wyniki dla ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa punktów końcowych przedstawiono w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu *Mahlangu 2016*, uwzględniają zarówno pacjentów stosujących profilaktykę, jak również leczenie doraźne (N=174). Ponadto, autorzy badania *Mahlangu 2016* w przeciwieństwie do badań dla Adynovi® nie uwzględnili informacji dotyczących długości okresu obserwacji.

.

**Tabela 180. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej vs Afstyla® w profilaktyce standardowej**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | Mahlangu 2016 |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne jednoramienne, badanie eksperymentalne, faza I/III (MC, OL) |
| Populacja | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 146 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61)<br>- | 30,5 (13–61)<br>- | Cała populacja:<br>20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 28,0 (12-58)#<br>- |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne były wyniki | - | | <6/6-<12/12-17/≥18 | - |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII (PTP), % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 6-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność cz. FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Afstyla® i.v. w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień lub od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Bd | 120 chorych: ≥50 EDs,<br>52 chorych; ≥100 EDs |
| Okres obserwacji | Bd | | 2,2 lata (średnia) | Bd |
| Punkty końcowe | | | | |
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra | - | | Liczba i odsetek zdarzeń* | Liczba i odsetek zdarzeń** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | | | |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>-<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | Średnia (SD); mediana (IQR);<br>-<br>Średnia (SD); mediana (IQR);<br>-<br>- |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | -<br>-<br>-<br>-<br>N (%) zdarzeń |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | n (%) pacjentów | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | n (%) pacjentów |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total<br>Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>-<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>- | Mediana (IQR)<br>-<br>Mediana (IQR )/średnia (SD)<br>-<br>- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Jakość życia<br>SF – 36<br>HAEMO-SYM | <br>-<br>- | <br>średnia końcowa (SD)[d]<br>średnia końcowa (SD)[d] | <br>-<br>- |
| Zgony | n (%) | n (%) | - |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | n (%)** |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%)** |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%)** |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%)** |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej ** Łącznie dla profilaktyki oraz leczenia doraźnego; ^ Do udziału w badaniu zakwalifikowano 175 pacjentów, 173 spośród wszystkich zakwalifikowanych ukończyło badanie; u 146 stosowano produkt Afstyla® w ramach profilaktyki, natomiast u 27 jako leczenie doraźne; # wynik przedstawiono w postaci średniej (zakres); a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie

### 12.1.8. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Afstyla®

Pomimo stwierdzenia niewielkiej heterogeniczności, przeprowadzono zestawienie wyników dla najbardziej zbliżonych do siebie punktów końcowych dla Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Afstyla® profilaktyka standardowa.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Afstyla® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią choroby to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla Afstyla® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, Mahlangu 2016),* w większości przypadków nie przeprowadzając analizy w podgrupach ze względu na wiek chorego. Co prawda, iż w badaniu *CONTINUATION* dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat), jednakże w badaniu dla Afstyla® nie przeprowadzono analizy dla podobnej podgrupy chorych. Ponadto, interwencje stanowi produkt leczniczy stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne dla każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby uzyskać odpowiednio wysoki poziom aktywności FVIII, pozwalający na minimalizację ryzyka krwawień. Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. W próbie klinicznej *PROPEL,* w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3% (dla Afstyla® brak jest tego typu danych) podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%.** Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL*.

***Roczna częstość krwawień***

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień ogółem w Adynovi® badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosi 3,6 (7,5), podczas gdy w badaniu *Mahlangu 2016* wskaźnik ten wynosi 3,11 (5,05).

Ponadto, średni (SD) roczny wskaźnik krwawień spontanicznych w Adynovi® badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosi 2,5 (6,6), podczas gdy w badaniu *Mahlangu 2016* wskaźnik ten wynosi 2,10 (4,76).

***Krwawienia ogółem***

Ze względu na brak informacji odnośnie do czasu ekspozycji na cz. VIII pacjentów z badania *Mahlangu 2016*, jednocześnie biorąc pod uwagę, iż odsetek chorych, u których wstępują krwawienia może być różny dla rozbieżnych okresów ekspozycji, zdecydowano się odstąpić od zestawienia danych w tym zakresie.

***Zużycie cz. FVIII***

Mediana rocznego zużycia dla Adynovi® w badaniu *PROPEL* ramię 1-3% wynosiło 3453,9 IU/kg m.c. i jest numerycznie niższa niż analogiczne zużycie zaraportowane w badaniu *Mahlangu 2016* dla Afstyla®, które wynosiło 4283 IU/kg m.c.

***Bezpieczeństwo***

Odsetek chorych, u których zaobserwowano wystąpienie AE był numerycznie niższy w badaniu dla Afstyla® w porównaniu do wyników badania Adynovi® (59,6% vs 69,5%). Zastosowanie produktu Afstyla® związane było porównywalną w stosunku do pacjentów przyjmujących Adynovi® częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (5,3% vs 4,6%). Wśród pacjentów stosujących profilaktycznie produkt leczniczy Adynovi®, jak również Astyla® nie obserwowano przypadków utraty z badania z powodu AE jak również przypadków wystąpienia inhibitora.

***Podsumowując, na podstawie przeprowadzonego zestawienia danych (Adynovi® vs Afstyla®), można wnioskować o porównywalnej skuteczności w odniesieniu do rocznego wskaźnika krwawień ogółem oraz rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych. Ponadto, Adynovi® cechuje się niższym względem Afstyla® rocznym zużyciem (IU/kg). Profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony, jednakże biorąc pod uwagę różnice w czasie ekspozycji na cz. FVIII oraz fakt, że w badaniu dla ramienia Afstyla® wyniki przedstawiono łącznie dla leczenia profilaktycznego i doraźnego należy je traktować z ostrożnością.***

**Tabela 181. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Afstyla® profilaktyka standardowa**

| **Badanie** | **PROPEL** | | **CONTINUATION** | **Mahlangu 2016** |
|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne jednoramienne, badanie eksperymentalne, faza I/III |
| Populacja | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Cała populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 146 |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 28,0 (12-58)# |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne były wyniki | - | | - | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | |

| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom cz FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność cz. FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Afstyla® i.v. w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień lub od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. |
|---|---|---|---|---|
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Bd | Bd |
| Okres obserwacji | Bd | | 2,2 lata (średnia) | Bd |
| Punkty końcowe | | | | |
| Częstość krwawień | 3,6 (7,5)/2 (0-4) | 1,6 (3,4)/0 (0-2) | 2,55 (0,65 ,9,95)a** | 3,11 (5,05)/1,14 (0,0-4,2) |
| Krawienia ogółem | 2,5 (6,6)/0 (0-4) | 0,7 (1,7)/ 0 (0-0) | 0,84 (0,12; 5,82)** | 2,10 (4,76)/0 (0,0-2,4)- |
| Krwawienia spontaniczne | 2,0 (6,4)/0 (0-2) | 0,5 (1,7)/0 (0-0) | - | - |
| Krwawienia spontaniczne, dostawowe | 2,6 (7,4)/0 (0-2) | 1,1 (2,6)/ 0 (0-0) | 1,62 (0,52; 5,06)** | - |
| Krwawienia dostawowe | 1,1 (2,0)/0 (0-2) | 0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | - | - |
| Krwawienia pourazowe | | | | |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | - | 43 |
| Dawka FVIII | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3) | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)** | 31 (27; 40) |
| Dawka na infuzję IU/kg | 74.0 (31.8)/ 66.2 (51.3-96.3 | 143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8) | - | - |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | 3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4) | 7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3) | 5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)** | 4494 (1778,17)/4283 |
| Roczne zużycie IU/kg | - | - | - | - |
| Roczne zużycie - total | 2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3) | 3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6) | 2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)** | - |
| Częstość infuzji/tydzień | 117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | 189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | - | - |
| Częstość infuzji/rok | | | | |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | 0 (0)*** |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0)** | 121 (69,5)*** |
| Ciężkie AE ogółem | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3)** | 8 (4,6)*** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)/0 (0)** | 0 (0)*** |

^ niska aktywność czynnika FVIII, pacjenci ≥12 roku życia; ^^ wysoka aktywność czynnika FVIII, pacjenci ≥ 12 roku życia; * łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej; **wynik dla populacji dorosłych; & 92% spośród wszystkich pacjentów w badaniu to osoby dorosłe, tj. ≥18 roku życia; # wynik przedstawiono w postaci średniej (zakres); $ krwawienia ogółem zdefiniowano jako suma krwawień spontanicznych oraz pourazowych; a) liczba zdarzeń; *** łącznie dla profilaktyki standardowej/ leczenia doraźnego

### 12.1.9. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Elocta® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz dwa badania dla Elocta® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej (*A -LONG, ASPIRE)* w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla komparatora wszystkie zidentyfikowane badania stanowią prospektywne badania eksperymentalne.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach wziętych pod uwagę w ramach tego porównania populację chorych stanowią pacjenci wyłącznie z ciężką postacią choroby, którzy uprzednio otrzymywali FVIII (PTP). Do udziału w badaniu *PROPEL*, podobnie jak w przypadku badania *A-LONG* zakwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat. Do próby klinicznej *CONTINUATION* oraz *ASPIRE* włączono chorych bez względu na wiek. W żadnym z badań z wyjątkiem próby klinicznej *CONTINUATION* nie przeprowadzono analizy w podgrupach z wydzieleniem subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej w zakresie wieku chorych. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o umiarkowanym/wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniach dla Elocta® jedynie w badaniu *A-LONG* podano, iż 100% chorych przed włączeniem do badania do stosowało cz. VIII w ramach leczenia doraźnego, mediana ARB dla krwawień ogółem przed włączeniem do badania wynosiła 29,5.

Dawkowanie produktu leczniczego Adynovi® zarówno w badaniu *CONTINUATION* oraz *PROPEL* (jedno ramie) zostało indywidulanie dopasowywane. W badaniu *PROPEL* podobnie jak w badaniach dla Elocta® wielkość dawki oraz jej częstość została dobrana w sposób pozwalający na uzyskanie aktywności cz. FVIII na poziomie od 1% do 3%,

W drugim ramieniu badania *PROPEL* docelowa aktywność cz. FVIII mieściła się w granicach 8-12%. W próbie klinicznej *CONTINUATION* podano, dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania a docelowego poziomu aktywności cz. VIII nie niższego niż 3%, przy czym iż maksymalna jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c.W badaniach dla Elocta® w populacji chorych ≥ 12 lat, w ramieniu profilaktyki spersonalizowanej dawkowanie Elocta® wynosiło 25- IU/kg m c dnia 1 oraz następnie 50 IU/kg m.c. w dniu 4 od rozpoczęcia leczenia, kolejno 25-65 IU/kg co 3-5 dni. Czas ekspozycji na cz. VIII wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*. W badaniach dla Elocta® mediana czasu leczenia/obserwacji wynosiła w badaniu *A-LONG* – 32,1 tygodnia (zakres: 9-54), ponadto w badaniu *ASPIRE* podano informacje, iż mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,9 lat.

Analiza w zakresie definicji oraz sposobu prezentowania danych dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności w badaniach dla Adynovi® i Elocta® wskazuje, iż w badaniu C*ONTINUATION* wyniki dla rocznego wskaźnika krwawień ogółem, krwawień dostawowych oraz krwawień spontanicznych przedstawiono jako średnią (95 CI), podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* zarówno jako średnią (SD) jak również medianę (IQR). W badaniach dla Elocta® - A-*LONG i ASPIRE* wyniki dotyczące rocznego wskaźnika częstości krwawień ogółem, krwawień spontanicznych, krwawień spontanicznych dostawowych, oraz krwawień pourazowych przedstawiono w postaci mediany (IQR).

W zakresie liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami dane te zaraportowano w badaniu *CONTINUATION* oraz w badaniu *A-LONG* dla Elocta®. Dla punktu końcowego odnoszącego się do liczby (%) chorych, u których nie wystąpiły epizody krwawienia, dostępne były dane w badaniu *PROPEL* oraz próbie klinicznej *A-LONG* jednakże takie zestawienie ma sens jedynie w przypadku, gdy zestawione zostają wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji. Stąd biorąc pod uwagę, iż okres ekspozycji w badaniu dla Adynovi® był niespełna dwukrotnie dłuższy odstąpiono od takiego porównania.

Odnośnie do danych dotyczących zużycia cz. VIII w badaniach dla Elocta® przedstawiono jedynie tygodniową dawkę cz. VIII /pacjenta, dla której założono ze jest ona równa dawce na infuzję, a którą wyrażono w postaci mediany. W próbach klinicznych dla Adynovi® dane dotyczące wielkości dawki cz. VIII na infuzję podano w obu badaniach wyrażając ja w badaniu *CONTINATION* jako średnią (SD), podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* jako średnią i medianę.

Dla punktów końcowych prezentujących dane z zakresu jakości życia nie przeprowadzono zestawienia danych z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniach dla komparatora.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zaraportowano następujące zbieżne punkty końcowe: zgony, utrata z badania z powodu AE, AE ogółem, SAE oraz immunogenność (występowanie inhibitora) prezentując te dane we wszystkich badaniach dla Adynovi® oraz Elocta® w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których zdarzenie wystąpiło. Należy zwrócić uwagę, iż autorzy badania *ASPIRE* oceny bezpieczeństwa dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dokonali dla populacji łącznej, bez względu na cel leczenia (profilaktyka vs leczenie doraźne) Co więcej istotne różnice w okresie ekspozycji na cz. VIII utrudniają wyciągnięcie rzetelnych wniosków odnośnie do porównawczej oceny bezpieczeństwa Adynovi® vs Elocta®.

**Tabela 182. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka spersonalizowana**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | A-LONG | ASPIRE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne, częściowo randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 24 | 27[e] |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 31,5 (18-59) | 32 (19-63) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne są wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | ≥12 | ≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Dawka wynosząca 25- IU/kg m c dnia 1 oraz nastepnie 50 IU/kg m.c. w dniu 4 od rozpoczęcia leczenia, kolejno 25-65 IU/kg co 3-5 dni. | Dawka wynosząca 25- IU/kg m c dnia 1 oraz nastepnie 50 IU/kg m.c. w dniu 4 od rozpoczęcia leczenia, kolejno 25-65 IU/kg co 3-5 dni. |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | średnia 2,2 lata | - | Mediana 3,9 lat |
| Okres obserwacji | Bd | | - | Mediana: 32,1 (zakres: 9-54) tygodnie | - |
| Punkty końcowe | | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | Liczba i odsetek zdarzeń* | Odsetek zdarzeń[f] | - |
| Częstość krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krwawienia spontaniczne dostawowe<br>Krwawienia spontaniczne<br>Krwawienia dostawowe<br>Krwawienia pourazowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b]<br>Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a]<br>-<br>Średnia (95% CI)<br>Średnia (95% CI)<br>- | mediana (IQR)<br>mediana (IQR)<br>mediana (IQR)<br>-<br>mediana (IQR) | mediana (IQR)<br>mediana (IQR)<br>mediana (IQR)<br>-<br>mediana (IQR) |
| Liczba krwawień<br>Krawienia ogółem<br>Krw. dostawowe<br>Krw. spontaniczne<br>Krw. pourazowe<br>Krw. wymagajace leczenia | -<br>-<br>-<br>-<br>- | N zdarzeń[a]<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>-<br>N zdarzeń | N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>N zdarzeń<br>- | -<br>-<br>-<br>-<br>- |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | n (%) pacjentów | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | n (%) pacjentów | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - | - |
| Dawka FVIII<br>Dawka na infuzję IU/kg<br>Tygodniowe zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie IU/kg<br>Roczne zużycie - total | Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>Średnia (SD) / mediana (zakres)<br>-<br>Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD)<br>-<br>Średnia (SD) | mediana<br>mediana (IQR)<br>-<br>-<br>- | -<br>mediana (IQR)<br>-<br>-<br>- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - | - |
| Jakość życia<br>SF – 36<br>HAEMO-SYM | <br>-<br>- | <br>średnia końcowa (SD)[d]<br>średnia końcowa (SD)[d] | <br>-<br>- | <br>-<br>- |
| Zgony | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%)[f] |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%)[f] |
| Imunnogenność (wystąpienie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej, dla populacji dzieci w wieku od 12 -17 lat; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali *HAEMO-SYM* – wynik łącznie; e) dla populacji co najmniej 12 lat; f) łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej oraz leczenia doraźnego; g) obliczono mając dane odnośnie do liczby pacjentów, którzy nie doświadczyli krwawień

### 12.1.10. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Elocta® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej

Pomimo istnienia niewielkiej heterogeniczności klinicznej dotyczącej zarówno różnic w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badania (wyjściowe ryzyko krwawień), jak również różnic w długości czasu ekspozycji na cz. VIII w badaniach dla porównania Adynovi® – profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa zdecydowano się przeprowadzić zestawienie danych.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Elocta® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią choroby to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla Elocta® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION, ASPIRE*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, A-LONG*). W przypadku badań *PROPEL, A-LONG* jak również *ASPIRE* nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek chorego, prezentując dane dla pacjentów w wieku co najmniej 12 roku życia. W badaniach *CONTINUATION* dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat).

Co więcej interwencje stanowi produkt leczniczy stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne dla każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby zwiększyć docelowy poziom aktywności FVIII, pozwalający na minimalizację ryzyka krwawień. Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku personalizacji dawkowania cz. FVIII, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną [18]. W próbie klinicznej *PROPEL*, w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3% (dla Elocta® brak jest tego typu danych) podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący co najmniej 3%. Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL.*

***Roczna częstość krwawień***

Mediana (IQR) rocznego wskaźnika krwawień ogółem dla Adynovi® *(PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 2,0 (0,0-4,0), podczas gdy w badaniach *A-LONG* oraz *ASPIRE* wartość ta wynosiła odpowiednio 1,6 (0,0-4,7) oraz 0,7 (0,0-2,7).

W przypadku rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych, dostawowych krwawień spontanicznych oraz krwawień pourazowych zarówno w badaniu *PROPEL* ramię 1-3%, jak i w badaniach dla Elocta® mediana ta wynosiła w każdym z badań 0.

***Krwawienia ogółem***

Ze względu na istotne rozbieżności w okresie stosowania cz. VIII w badaniach *PROPEL* oraz *A-LONG*, mogące w istotny sposób nie zestawiono danych odnoszących się do odsetka chorych z *zero bleeds* ogółem.

***Zużycie cz. VIII***

W badaniu *PROPEL* ramię 1-3%, mediana tygodniowego zużycia cz. VIII wynosiła 66,2 (51.3-96.3) IU/kg, podczas gdy w próbach klinicznych *A-LONG* oraz *ASPIRE* wartości te wynosiły odpowiednio 77,9 (54-141,5) IU/kg mc oraz 79,5 (73,7; 100,9) IU/kg m.c.

***Bezpieczeństwo***

Zarówno w badaniach dla Adynovi® jak i Elocta® (*ASPIRE*) nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu z wyjątkiem jednego chorego z badania *A-LONG*, który zmarł z przyczyn niezwiązanych z produktem. Zarówno częstość występowania AE ogółem jak również SAE była nieznacznie niższa (*PROPEL*, ramię 1-3%) w przypadku Adynovi® w porównaniu do Elocta®. Podobnie, zarówno w badaniach dla Adynovi® jak i Elocta® nie odnotowano przypadku wystąpienia inhibitora.

**Podsumowując, wśród pacjentów stosujących Adynovi® roczny wskaźnik częstości krwawień ogółem był zbliżony do analogicznego wskaźnika dla komparatora (Elocta®). Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż obie technologie są dobrze tolerowane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest nieznacznie niższa**

**w przypadku stosowania Adynovi® w porównaniu do Elocta®, jednakże biorąc pod uwagę brak zbieżności w zakresie okresu ekspozycji na cz. VIII oraz fakt, iż w badaniu *ASPIRE* wyniki podano łącznie dla pacjentów, dlatego wnioskowanie w tym zakresie jest ograniczone.**

**Tabela 183. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka spersonalizowana**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | A-LONG | ASPIRE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne, częściowo randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 24 | 27[e] |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 31,5 (18-59) | 32 (19-63) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne były wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≥12 | <6/6-<12/≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP : 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 9-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | Dawka wynosząca 25 IU/kg m.c. dnia 1 oraz nastepnie 50 IU/kg m.c. w dniu 4 od rozpoczęcia leczenia, kolejno 25-65 IU/kg m.c. co 3-5 dni. | Dawka wynosząca 25 IU/kg m.c. dnia 1 oraz nastepnie 50 IU/kg m.c. w dniu 4 od rozpoczęcia leczenia, kolejno 25-65 IU/kg m.c. co 3-5 dni. |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia 2,2 lata | - | Mediana 3,9 lat |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Okres obserwacji | - | - | | Mediana: 32,1 (zakres: 9-54) tygodnie | - |
| Punkty końcowe | | | | | |
| Częstość krwawień | | | | | |
| Krawienia ogółem | 3,6 (7,5)/2 (0-4) | 1,6 (3,4)/0 (0-2) | 2,55 (0,65 ,9,95)[a**] | 2,9 (2,3; 3,7)/ 1,6 (0-4,7) | 0,7 (0,0-2,7) |
| Krwawienia spontaniczne | 2,5 (6,6)/0 (0-4) | 0,7 (1,7)/ 0 (0-0) | 0,84 (0,12; 5,82)** | 0,0 (0,0-2,0) | 0,1 (0,0-0,1) |
| Krwawienia spontaniczne, dostawowe | 2,0 (6,4)/0 (0-2) | 0,5 (1,7)/0 (0-0) | - | 0,0 (0,0-1,7) | 0,0 (0,0-0,7) |
| Krwawienia dostawowe | 2,6 (7,4)/0 (0-2) | 1,1 (2,6)/ 0 (0-0) | 1,62 (0,52; 5,06)** | - | - |
| Krwawienia pourazowe | 1,1 (2,0)/0 (0-2) | 0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | - | 0,0 (0,0-1,8) | 0,0 (0,0-0,7) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | 5 (2,3)* | 45,3 | - |
| Dawka FVIII | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3) | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6) | | | |
| Dawka na infuzję IU/kg | 74.0 (31.8)/ 66.2 (51.3-96.3 | 143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)** | - | - |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | 3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4) | 7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3) | - | 77,9 (54-141,5) | 79,5 (73,7; 100,9) |
| Roczne zużycie IU/kg | - | - | 5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)** | - | - |
| Roczne zużycie - total | 2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3) | 3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6) | - | - | - |
| Częstość infuzji/tydzień | 117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | 189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | 2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)** | - | - |
| Częstość infuzji/rok | | | - | - | - |
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,6) | 0 (0) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0) | 80 (68,4) | 129 (86)[f] |
| Ciężkie AE | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3) | 10 (8,5) | 17 (11,3)[f] |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)* | 0 (0) | 0 (0) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej dla populacji dorosłych; **wynik dla populacji dorosłych; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) dla populacji co najmniej 12 lat; f) łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej oraz leczenia doraźnego; g) obliczono mając dane odnośnie do liczby pacjentów, którzy nie doświadczyli krwawień

### 12.1.11. Ocena heterogeniczności badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka standardowa

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Adynovi® oraz Elocta® zidentyfikowano dwa badania (*CONTINUATION, PROPEL*) oceniającej efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz dwa badania dla Elocta® stosowanego w ramach profilaktyki standardowej (*A -LONG, ASPIRE)* w populacji pacjentów z hemofilią typu A.

Pod względem metodologicznym badania dla Adynovi® (*CONTINUATION, PROPEL)* stanowią odpowiednio zaprojektowane prospektywne badania kliniczne o charakterze eksperymentalnym, przy czym badanie *CONTINUATION* stanowi badanie jednoramienne podczas gdy badanie *PROPEL* to randomizowana próba kliniczna bez zaślepienia. W przypadku badań dla komparatora wszystkie zidentyfikowane badania stanowią prospektywne badania eksperymentalne.

Populację włączoną do badań stanowili chorzy z wrodzonym niedoborem czynnika FVIII (hemofilia typu A). Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż we wszystkich badaniach wziętych pod uwagę w ramach tego porównania populację chorych stanowią pacjenci wyłącznie z ciężką hemofilią, którzy uprzednio otrzymywali FVIII (PTP). Do udziału w badaniu *PROPEL*, podobnie jak w przypadku badania *A-LONG* zakwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat. Do próby klinicznej *CONTINUATION* oraz *ASPIRE* włączono chorych bez względu na wiek. W żadnym z badań z wyjątkiem próby klinicznej *CONTINUATION* nie przeprowadzono analizy w podgrupach z wydzieleniem subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej w zakresie wieku chorych. **Odnośnie do celu wcześniej stosowanego cz. VIII w badaniu *CONTINUATION* podano, iż około 89% chorych przed włączeniem do badania przyjmowało cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, w próbie klinicznej *PROPEL* wartość ta wynosiła 75%.** Wyjściowe ryzyko krwawień w badaniu *CONTINUATION* wyrażone jako średni wskaźnik krwawień spontanicznych (oszacowany w oparciu o dane z ostatnich 3-6 miesięcy), w ramieniu chorych stosujących profilaktykę (spersonalizowaną/standardową) wyniosło 1,6 epizodu/rok, podczas gdy w ramieniu pacjentów przyjmujących cz. VIII jako leczenie doraźne krwawień 28,1 epizodu/rok. **Do próby klinicznej *PROPEL* włączono pacjentów z wyjściowym ryzykiem krwawień oszacowanym na podstawie wartości ABR wynoszącym co najmniej 2.** Analizując charakterystyki wyjściowe widoczne jest, iż 3/4 chorych przyjmowało uprzednio cz. VIII w ramach profilaktyki krwawień, średni ABR dla krwawień ogółem wynosił 13,3 epizodu/rok (mediana 5-6 w zależności od ramienia badania), stąd chorzy włączeni do badania *PROPEL* stanowią chorych o umiarkowanym/wysokim wyjściowym ryzyku krwawień. W badaniach dla Elocta® jedynie w badaniu *A-LONG* podano, iż 100% chorych przed włączeniem do badania do stosowało cz. VIII w ramach leczenia doraźnego, mediana ARB dla krwawień ogółem przed włączeniem do badania wynosiła 29,5.

Analizując różnice w zakresie interwencji pomiędzy i w obrębie badań dla poszczególnych interwencji widoczne jest, iż w badaniach dla Adynovi® dawkowanie w próbie klinicznej *CONTINUATION* oraz *PROPEL* zostało indywidualnie dopasowywane. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobrano indywidualnie celem uzyskania aktywności FVIII nie mniejszej niż 3%. W badaniu *PROPEL* aktywność FVIII wynosiła w zależności do ramienia 1-3% oraz 8-12%. W badaniu *CONTINUATION* podano, iż maksymalna

jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c, badaniu *PROPEL* nie podano takiej informacji. W badaniach dla Elocta® w populacji chorych ≥ 12 lat, w ramieniu profilaktyki standardowej dawkowanie Elocta® wynosiło 65 IU/kg m c dnia co tydzień.

Czas stosowania FVIII, podobnie jak okres obserwacji w badaniach dla Adynovi® wynosił odpowiednio 12 miesięcy dla badania *PROPEL* oraz 2,2 roku dla badania *CONTINUATION*. W badaniach dla Elocta® mediana czas leczenia/obserwacji wynosiła w badaniu *A-LONG* – 32,1 tygodnia (zakres: 9-54), ponadto w badaniu *ASPIRE* podano informacje, iż mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,9 lat.

Skuteczność hemostatyczną oceniano zarówno w badaniu *CONTINUATION* oraz *A-LONG,* prezentując dane w formie liczby zdarzeń.

Analiza w zakresie definicji oraz sposobu prezentowania danych dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności w badaniach dla Adynovi® i Elocta® wskazuje, iż w badaniu C*ONTINUATION* wyniki dla rocznego wskaźnika krwawień ogółem, krwawień dostawowych oraz krwawień spontanicznych przedstawiono jako średnią (95 CI), podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* zarówno jako średnią (SD) jak również medianę (IQR). W badaniach dla Elocta® - A-*LONG i ASPIRE* wyniki dotyczące rocznego wskaźnika częstości krwawień ogółem, krwawień spontanicznych, krwawień spontanicznych dostawowych, oraz krwawień pourazowych przedstawiono w postaci mediany (IQR).

W zakresie liczby krwawień oraz liczby pacjentów z krwawieniami dane te zaraportowano w badaniu *CONTINUATION* oraz w badaniu *A-LONG* dla Elocta®. Dla punktu końcowego odnoszącego się do liczby (%) chorych, u których nie wystąpiły epizody krwawienia, dostępne były dane w badaniu *PROPEL* oraz próbie klinicznej *A-LONG* jednakże takie zestawienie ma sens jedynie w przypadku, gdy zestawione zostają wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji. Stąd biorąc pod uwagę, iż okres ekspozycji w badaniu dla Adynovi® był niespełna dwukrotnie dłuższy odstąpiono od takiego porównania.

Odnośnie do danych dotyczących zużycia cz. VIII w badaniach dla Elocta® przedstawiono jedynie tygodniową dawkę cz. VIII /pacjenta, dla której założono ze jest ona równa dawce na infuzję, a którą wyrażono w postaci mediany. W próbach klinicznych dla Adynovi® dane dotyczące wielkości dawki cz. VIII na infuzję podano w obu badaniach wyrażając ja w badaniu *CONTINATION* jako średnią (SD), podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* jako średnią i medianę.

Dla punktów końcowych prezentujących dane z zakresu jakości życia nie przeprowadzono zestawienia danych z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniach dla komparatora.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zaraportowano następujące zbieżne punkty końcowe: zgony, utrata z badania z powodu AE, AE ogółem, SAE oraz immunogenność (występowanie inhibitora) prezentując te dane we wszystkich badaniach dla Adynovi® oraz Elocta® w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których zdarzenie wystąpiło. Należy zwrócić uwagę, iż autorzy badania *ASPIRE* oceny bezpieczeństwa dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dokonali dla populacji łącznej, bez względu na cel leczenia (profilaktyka vs leczenie doraźne) Co więcej istotne różnice w okresie ekspozycji na cz. VIII utrudniają wyciągnięcie rzetelnych wniosków odnośnie do porównawczej oceny bezpieczeństwa Adynovi® vs Elocta®.

**Tabela 184. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | A-LONG | ASPIRE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne, częściowo randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 24 | 27[e] |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 31,5 (12-59) | 32 (19-63) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostępne są wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/≥6-<12/≥12-17/≥18 | ≥12 | ≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP: 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie paramatrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | 65 IU/kg m.c. co tydzień | 65 IU/kg m.c. co tydzień |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia 2,2 lata | - | Mediana 3,9 lat |
| Okres obserwacji | Bd | | - | Mediana: 32,1 (zakres: 9-54) tygodnie | - |
| Punkty końcowe | | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Skuteczność hemostatyczna**, (wg. 4 stopniowej skali)<br>Doskonała<br>Dobra<br>Dostateczna<br>Brak odpowiedzi<br>Brak oceny | - | Liczba i odsetek zdarzeń* | Odsetek zdarzeń[e] | - |
| Częstość krwawień | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95%CI)[a] | mediana (IQR) | mediana (IQR) |
| Krawienia ogółem | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | - | mediana (IQR) | mediana (IQR) |
| Krwawienia spontaniczne dostawowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95% CI) | mediana (IQR) | mediana (IQR) |
| Krwawienia spontaniczne | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | Średnia (95% CI) | - | - |
| Krwawienia dostawowe | Średnia (SD) / mediana (Q1-Q3)[b] | - | mediana (IQR) | mediana (IQR) |
| Krwawienia pourazowe | | | | |
| Liczba krwawień | - | N zdarzeń[a] | N zdarzeń | - |
| Krawienia ogółem | - | N zdarzeń | N zdarzeń | - |
| Krw. dostawowe | - | N zdarzeń | N zdarzeń | - |
| Krw. spontaniczne | - | - | N zdarzeń | - |
| Krw. pourazowe | - | N zdarzeń | - | - |
| Krw. wymagajace leczenia | | | | |
| Liczba (%) pacjentów z krwawieniami ogółem | - | n (%) pacjentów | n (%) pacjentów | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | % (95% CI)[b] | - | n (%) pacjentów | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych | % (95% CI)[b] | - | - | - |
| % pacjentów, z *zero bleeds* spontanicznych, dostawowych | % (95% CI)[b] | - | - | - |
| Dawka FVIII | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | mediana | mediana (IQR) |
| Dawka na infuzję IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | mediana (IQR) | mediana (IQR) |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | - | - | - | - |
| Roczne zużycie - total | Średnia (SD) / mediana (zakres) | Średnia (SD) | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Częstość infuzji/tydzień<br>Częstość infuzji/rok | Średnia (SD) / mediana (zakres) | - | - | - |
| Jakość życia<br>SF – 36<br>HAEMO-SYM | -<br>- | średnia końcowa (SD)[d]<br>średnia końcowa (SD)[d] | -<br>- | -<br>- |
| Zgony | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%)[e] |
| Ciężkie AE ogółem | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%)[e] |
| Imunnogenność (wystąpienie inhibitora) | n (%) | n (%)* | n (%) | n (%) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej, dla populacji dzieci w wieku od 12 -17 lat; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. Funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali *HAEMO-SYM* – wynik łącznie; e) łącznie dla profilaktyki oraz leczenia doraźnego;

### 12.1.12. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa

Pomimo istnienia niewielkiej heterogeniczności klinicznej dotyczącej zarówno różnic w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badania (wyjściowe ryzyko krwawień), jak również różnic w długości czasu ekspozycji na cz. VIII w badaniach dla porównania Adynovi® – profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa zdecydowano się przeprowadzić zestawienie danych.

Po przeanalizowaniu dostępnego zestawu danych zdecydowano, iż zestawienie danych dla efektywności klinicznej Adynovi® vs Elocta® przeprowadzone zostanie z uwzględnieniem danych z badania *PROPEL*. Przemawiają za tym następujące argumenty. Pomimo, iż populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią choroby to zarówno badania dla Adynovi® jak również badania dla Elocta® dopuszczały możliwość włączenia szerszej populacji chorych, uwzględniając zarówno populację dzieci, młodzieży i dorosłych (*CONTINUATION, ASPIRE*) oraz młodzieży i dorosłych (*PROPEL, A-LONG*). W przypadku badań *PROPEL, A-LONG* jak również *ASPIRE* nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek chorego, prezentując dane dla pacjentów w wieku co najmniej 12 roku życia. W badaniach *CONTINUATION* dostępne były dane dla podgrupy zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej (12-17 lat).

Co więcej interwencje stanowi produkt leczniczy stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej, co oznacza, iż zarówno dawkowanie jak i częstość podania FVIII jest indywidualne dla każdego chorego i powinno być dobrane w taki sposób, aby zwiększyć docelowy poziom aktywności FVIII, pozwalający na minimalizację ryzyka krwawień.

Obecnie w ramach konsensusu przyjęto, iż w przypadku **personalizacji dawkowania cz. FVIII**, przyjmuje się, iż poziom aktywności cz. VIII **wynoszący 1-3% zapewnia wystarczającą kontrole krwawień dla większości chorych stosujących profilaktykę spersonalizowaną** [17]. W próbie klinicznej *PROPEL,* w ramieniu niższej aktywności docelowy poziom cz. VIII mieścił się w przedziale od 1 do 3% (dla Elocta® brak jest tego typu danych) podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* dawkowanie zostało tak dobrane, aby uzyskać docelowy poziom aktywności cz. VIII wynoszący **co najmniej 3%.** Biorąc pod uwagę, iż zwiększenie poziomu aktywności cz. VIII może przekładać się na wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jak również na istotne zwiększenie zużycia cz. VIII, uznano, iż najbardziej odpowiednim podejściem będzie uwzględnienie w zestawieniu danych z ramienia 1-3% badania *PROPEL*.

***Roczna częstość krwawień***

Mediana (IQR) rocznego wskaźnika krwawień ogółem dla Adynovi® *(PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 2,0 (0,0-4,0), podczas gdy w badaniach dla Elocta® *(A-LONG, ASPIRE)* analogiczny wskaźnik wynosił odpowiednio 3,6 (1,9- 8,4) oraz 2,2 (0,4- 5,1).

Mediana rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych dla Adynovi® *(PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 0 (0,0-4,0) i była niższa niż wartość dla analogicznego punktu końcowego w badaniach dla Elocta® wynosiła ona odpowiednio 1,9 (0,0-4,8) oraz 1,5 (0,0-2,7) (*A-LONG, ASPIRE*).

Mediana (IQR) rocznego wskaźnika krwawień dostawowych dla Adynovi® *(PROPEL,* ramię 1-3%) wynosi 0,0 (0,0-2,0), podczas gdy w badaniu dla Elocta® *(A-LONG, ASPIRE)* analogiczny wskaźnik wynosił odpowiednio 1,7 (0,0-3,3) oraz 0,5 (0,2-0,7).

***Zużycie cz. VIII***

W badaniu *PROPEL* ramię 1-3%, mediana tygodniowego zużycia cz. VIII wynosiła 66,2 (51.3-96.3) IU/kg i była zbliżona do tych obserwowanych w badaniach *A-LONG* oraz *ASPIRE* wartości te wynosiły odpowiednio 65,6 (59,4-70,0) IU/kg m.c. oraz 65,7 (61,9; 67,2) IU/kg m.c.

***Bezpieczeństwo***

Zarówno w badaniach dla Adynovi® jak i Elocta® nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu jak również utraty z badania z powodu AE. Zarówno częstość występowania AE ogółem jak również SAE była nieznacznie niższa (*PROPEL*, ramię 1-3%) w przypadku Adynovi® w porównaniu do Elocta®, jednakże biorąc pod uwagę istotne rozbieżności w okresie stosowania cz. VIII w badaniach dla Adynovi® vs Elocta® wnioskowanie na ten temat jest ograniczone. Zarówno w badaniu *PROPEL* jak i w próbach klinicznych dla Elocta® nie odnotowano przypadków wystąpienia trwałego inhibitora.

**Podsumowując, wśród pacjentów stosujących Adynovi® roczny wskaźnik częstości krwawień ogółem był zbliżony do analogicznego wskaźnika dla komparatora (Elocta®). Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż obie technologie są dobrze tolerowane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest nieznacznie niższa**

**w przypadku stosowania Adynovi® w porównaniu do Elocta®, jednakże biorąc pod uwagę brak zbieżności w zakresie okresu ekspozycji na cz. VIII oraz fakt, iż w badaniu *ASPIRE* wyniki podano łącznie dla pacjentów, dlatego wnioskowanie w tym zakresie jest ograniczone.**

**Tabela 185. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa**

| Badanie | PROPEL | | CONTINUATION | A-LONG | ASPIRE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metodyka badania** | Prospektywne randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne, częściowo randomizowane badanie kliniczne (MC, OL) | Prospektywne badanie kliniczne (MC, OL) |
| Populacja | | | | | |
| N | FAS = 57 | FAS = 58 | Całą populacja: 216<br>Profilaktyka spersonalizowana: 25<br>(w tym 6 dzieci w wieku od 12 do 17 r.ż.) | 24 | 27[e] |
| Wiek, lata<br>mediana (zakres) | 29 (12-61) | 30,5 (13–61) | Cała populacja: 20 (1-61)<br>22,8 (15,7) | 31,5 (18-59) | 32 (19-63) |
| Kategorie wiekowe, dla których dostepne były wyniki | ≥12 | ≥12 | <6/6-<12/12-17/≥18 | ≥12 | ≥12 |
| Ciężka postać choroby, % | 100 | | 100 | 100 | 100 |
| Wcześniejsze leczenie FVIII, % | PTP: 100 | | PTP : 100 | PTP: 100 | PTP: 100 |
| Interwencja | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podania | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 1-3% | Dawkowanie ustalono indywidualnie na podstawie parametrów PK, docelowy poziom FVIII 8-12% | Dawkowanie indywidualne na podstawie parametrów PK, docelowa jednorazowa dawka FVIII nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c., podczas gdy docelowa aktywność FVIII ≥ 3% (z zastosowaniem myPKFiT) | 65 IU/kg m.c. co tydzień | 65 IU/kg m.c. co tydzień |
| Czas stosowania interwencji | 12 m-cy<br>6 m-cy dostosowywanie dawki/ 6 miesięcy właściwa profilaktyka | | Średnia 2,2 lata | - | Mediana 3,9 lat |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Okres obserwacji | - | | | Mediana: 32,1 (zakres: 9-54) tygodnie | - |
| Punkty końcowe | | | | | |
| Częstość krwawień | | | | | |
| Krawienia ogółem | 3,6 (7,5)/2 (0-4) | 1,6 (3,4)/0 (0-2) | 2,55 (0,65 ,9,95)[a,**] | 3,6 (1,9- 8,4) | 2,2 (0,4- 5,1) |
| Krwawienia spontaniczne | 2,5 (6,6)/0 (0-4) | 0,7 (1,7)/ 0 (0-0) | 0,84 (0,12; 5,82)** | 1,9 (0,0-4,8) | 1,5 (0,0-2,7) |
| Krwawienia spontaniczne, dostawowe | 2,0 (6,4)/0 (0-2) | 0,5 (1,7)/0 (0-0) | - | 0,0 (0,0-3,8) | 1,0 (0,0-2,5) |
| Krwawienia dostawowe | 2,6 (7,4)/0 (0-2) | 1,1 (2,6)/ 0 (0-0) | 1,62 (0,52; 5,06)** | - | - |
| Krwawienia pourazowe | 1,1 (2,0)/0 (0-2) | 0,9 (2,6)/ 0 (0-0) | - | 1,7 (0,0-3,3) | 0,5 (0,2-0,7) |
| % pacjentów, z *zero bleeds* ogółem | 42 (29-55) | 62 (49-75) | 5 (2,3)* | 4 (17,4) | - |
| Dawka FVIII | 33 (12,6)/ 30,3 (23,3-40,3) | 40.3 (14.2)/ 38.4 (26.8-51.6) | 52,14 (17,03)/ 65,76 (15,22)** | - | - |
| Dawka na infuzję IU/kg | 74,0 (31.8)/ 66,2 (51.3-96.3 | 143.3 (56.2)/ 143.6 (91.4-189.8) | - | 65,6 (59,4-70,0) | 65,7 (61,9; 67,2) |
| Tygodniowe zużycie IU/kg | 3860.8 (1658.0)/ 3453.9 (2678.9-5022.4) | 7478.2 (2934.5)/ 7490.2 (4771.6-9903.3) | 5644,4 (2228,9)/7890,8 (2023,5)** | - | - |
| Roczne zużycie IU/kg | - | - | - | - | - |
| Roczne zużycie - total | 2.3 (0.6)/ 2 (2-2,3) | 3.6 (1.2)/ 3,4 (3,1-3,6) | 2,11 (0,61)/ 12,37 (0,57)** | - | - |
| Częstość infuzji/tydzień | 117,9 (30,3)/ 104,4 (1-2,3-121,4) | 189,7 (61,6)/ 179,4 (162,6-188,5) | - | - | - |
| Częstość infuzji/rok | | | | | |
| Zgony | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu AE | 0 (0) | 0 (0) | 5 (2,3)* | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| AE ogółem | 34 (59,6) | 36 (62,1) | 174 (80,6)/21 (70,0) | 18 (75) | 129 (86)[e] |
| Ciężkie AE | 3 (5,3) | 4 (6,9) | 33 (15,3)/4 (13,3) | 2 (8,3) | 17 (11,3)[e] |
| Immunogenność (występowanie inhibitora) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 0 (0)* | 0 (0) | 0 (0) |

* łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej dla populacji dorosłych; **wynik dla populacji dorosłych; a) definiowane jako suma krwawień spontanicznych i pourazowych; b) liczone uwzględniając druga połowę trwania badania 6—12 –cy (faza dawki ustalonej); c) łącznie dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego zmiana po 12 m-cach; d) w skali SF -36 osobno dla komponenty dot. funkcjonowania fizycznego oraz psychicznego, dla skali HAEMO-SYM – wynik łącznie; e) łącznie dla profilaktyki standardowej/spersonalizowanej oraz leczenia doraźnego;

# 13. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ADYNOVI® W POPULACJI PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A

## 13.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano pięć retrospektywnych obserwacyjnych analiz pacjentów przedstawiających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności praktycznej Adynovi® stosowanego w ramach **profilaktyki** u pacjentów z hemofilią typu A:

- *Aledort 2020 [28];*
- *Brennan 2020 [29];*
- *Dunn 2018 [30];*
- *Simpson 2020 [31], Yan 2020 [32].*

Wszystkie zidentyfikowane publikacje przedstawią wyniki retrospektywnie zbieranych danych pacjentów z hemofilią typu A stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki długoterminowej. Badania prezentują porównanie skuteczności m.in. w zakresie rocznego wskaźnika krwawień (ABR) uzyskiwanych u chorego przez zmianą produktu leczniczego stosowanego w ramach profilaktyki krwawień z innego FVIII na Adynovi, podczas gdy autorzy publikacji *Brennan 2020*, *Simpson 2020/Yan 2020* oceniają skuteczność leczenia i profilaktyki krwawień Adynovi® w populacji pacjentów z hemofilią typu A. W badaniach *Brennan 2020*, *Simpson 2020/Yan 2020* przedstawiono również wyniki dotyczące skuteczności innych koncentratów cz. VIII w profilaktyce, jednakże ze względu na retrospektywny charakter danych odstąpiono od przedstawienia wyników w tym zakresie.

## 13.2. Analiza efektywności praktycznej Adynovi® stosowanego w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu A

**Brennan 2020 [29]**

Celem badania *Brennan 2020* [*29*] było porównanie wyników klinicznych oraz określenie praktyk przepisywania dla Adynovi® wśród australijskich pacjentów z hemofilią, którzy zmienili rodzaj FVIII z koncentratów o standardowym okresie półtrwania (*ang.standard half-life* – SHL) na koncentraty o wydłużonym okresie półtrwania (*ang. extended half-life* – EHL FVIII). Dane pochodzą z krajowego rejestru *Australian Bleeding Disorders Registry (ABDR*) i obejmują pacjentów z 18 ośrodków leczenia hemofilii (HTC) w sześciu stanach i dwóch terytoriach. Dane z rejestru pobrano dnia 1 czerwca 2019 roku. Do analizy włączono pacjentów leczonych FVIII o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) przez co najmniej 3 miesiące.

Łącznie analizie poddano 193 pacjentów, w tym 129 pacjentów z hemofilią typu A, z czego 86 przyjmowało Adynovi® w ramach profilaktyki. W kohorcie pacjentów przyjmujących Adynovi® 49% chorych stanowili dorośli. Mediana wieku w grupie dorosłych wynosiła 32 lata. Zdecydowaną większość uczestników w badaniu stanowili mężczyźni. Najwięcej badanych miało ciężką postać choroby (Adynovi® – 87%). Zdecydowana większość chorych (91%) przyjmowała FVIII przez okres co najmniej 6 miesięcy.

**Przejście z produktu leczniczego SHL na produkty EHL w tym Adynovi® skutkowało zmniejszeniem częstości wstrzyknięć z 3 do 2 tygodniowo, a także zmniejszeniem odsetka osób, którzy nie przestrzegają zaleceń z 18%**

**do 7%. Mediana rocznej częstości krwawień (ang. *annualized bleeding rate* - ABR) spadła z 2,0 do 0,0, a także zwiększył się odsetek pacjentów, u których nie występowało krwawienie („zero bleeds") z 44% do 64%.**

Nie odnotowano wystąpienia inhibitora. U jednego chorego stosującego Adynovi® stwierdzono przejściowe zwiększenie miana przeciwciał

**Tabela 186. Charakterystyka i wyniki publikacji – *Brennan 2020* [29]**

| **Brennan 2020** | | |
|---|---|---|
| **Parametr** | | **Adynovi®**<br>**N = 86** |
| Metodyka | | |
| **Rodzaj badania** | | Retrospektywna analiza przypadków pacjentów, leczonych w 18 ośrodków leczenia hemofilii (HTC) w sześciu stanach i dwóch terytoriach Australii. Dane z rejestru *Australian Bleeding Disorders Registry* (ABDR) pobrano 1 czerwca 2019 roku. |
| Populacja | | |
| Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze) | | |
| • Chorzy z hemofilią (A i B), którzy stosowali koncentraty o wydłużonym okresie półtrwania (w tym Adynovi) przez co najmniej 3 miesiące | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Grupy wiekowe, n (%) | Dorośli | 42 (49) |
| | Dzieci (0-18 roku życia) | 44 (52) |
| Wiek, mediana (LQ; UQ) | Dorośli | 32 (25; 47) |
| | Dzieci (0-18 roku życia) | 8 (6; 11) |
| Masa ciała, (kg), mediana (LQ; UQ) | Dorośli | 85 (76; 97) |
| | Dzieci (0-18 roku życia) | 28 (22; 40) |
| Płeć, n (%) | Mężczyzna | 86 (100) |
| | Kobieta | 0 |
| Postać choroby, n (%) | Ciężka | 75 (87) |
| | Umiarkowana | 11(13) |
| | Łagodna | 0 |
| Wyniki | | |
| Wyniki przestrzegania zaleceń terapeutycznych i częstości krwawień w porównaniu z ostatnimi 6 miesięcy profilaktyki SHL do pierwszych 6 miesięcy profilaktyki EHL u chorych z hemofilią typu A | | |
| Rodzaj | SHL FVIII<br>N = 61 | EHL FVIII (w tym Adynovi®)<br>N = 127 |
| Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (adherence), n (%) (95% CI) | 45 (74) (59,3-81,1) | 110 (87) (79,6-91,5) |
| Zmniejszenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych n (%) (95% CI) | 11 (18) (10,0-28,6) | 9 (7) (3,8-12,9) |
| Roczny wskaźnik krwawień mediana (LQ; UQ) | 2,0 (0,0; 4,0) | 0 (0; 2,0) |
| Brak krwawień „zero bleeds", n (%) (95% CI) | 27 (44) (32,5-56,7) | 81 (64) (55,1-71,6) |

**Simpson 2020 [31]**

Publikacja *Simpson 2020,* której wyniki opublikowano również w pracy *Yan 2020* przedstawia wyniki analizy skuteczności Adynovi® stosowanego w profilaktyce krwawień u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilia typu A. Dane te pochodzą z praktyki klinicznej i obejmując pacjentów poddanych profilaktyce Adynovi® w 11 ośrodkach leczenia hemofilii typu A na terenie Stanów Zjednoczonych. Dane zbierano w okresie maj-lipiec 2018 r. Do analizy włączono pacjentów którzy stosowali profilaktykę jednym ze wskazanych wcześniej FVIII przez okres co najmniej 8 tygodni.

Łącznie analizie poddano 120 pacjentów (Adynovi® N = 40). Zdecydowaną większość chorych stanowili młodzież i dorośli. Średni wiek w grupach badanych wynosi dla ramienia Adynovi® – 30,5 lat. Ponad 80% chorych w każdej z grup badanych stanowili pacjenci z ciężką postacią choroby. Częstość stosowania profilaktyki była zróżnicowana pomiędzy grupami. Większość chorych (Adynovi® – 72,5%) przyjmowała FVIII dwa razy w tygodniu lub rzadziej. Czas obserwacji w obu grupach był zbliżony i wynosił 12 miesięcy.

W analizowanym okresie obserwacji, średni, roczny wskaźnik krwawień ogółem w ramieniu Adynovi® wynosił 3,0 (wartość SD: 3,7). Odsetek chorych, u których nie zaraportowano wystąpienia przypadków krwawienia *(„zero bleeds")* wynosił 17,5%. W podgrupie pacjentów z ciężką postacią choroby mediana (średnia) ABR dla grupy Adynovi® (N=35) wynosiła 3,0 (3,9), podczas gdy odsetek chorych, u których nie zaraportowano krwawienia *(„zero bleeds")* 20%.

Dodatkowa analiza uwzgledniająca tygodniową częstość podań FVIII wskazuje, iż w zakresie rocznego wskaźnika krwawień ogółem (ABR) wyniki te nie różnią się od tych zaraportowanych dla grupy ogółem.

Skumulowane zużycie FVIII wynosiło w grupie Adynovi® 111,0 IU/kg/tydzień. Szczegółowe dane odnośnie do zużycia FVIII w przypadku gdy częstość stosowania wynosiła 2 lub 3 x w tygodniu zaprezentowano w tabeli poniżej.

W podgrupie chorych powyżej 12 roku życia mediana (średnia) tygodniowego zużycia FVIII wynosiła 97,3 (102,5) IU/kg m.c dla chorych stosujących Adynovi® (N = 38).

Kolejno, w podgrupie chorych z ciężką postacią choroby średnia tygodniowego zużycia FVIII wynosiła odpowiednio 98,4 IU/kg m.c dla chorych stosujących Adynovi® (N=24).

**Tabela 187. Charakterystyka i wyniki publikacji – *Simpson 2020*/ Yan 2020 [31, 32]**

| **Parametr** | | **Simpson 2020, Yan 2020** |
|---|---|---|
| Metodyka | | |
| **Rodzaj badania** | | Retrospektywna analiza przypadków pacjentów, leczonych w 11 ośrodkach hemofilii, stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki krwawień. Dane zbierano w okresie Maj -Lipiec 2018 na terenie Stanów Zjednoczonych. |
| Populacja | | |
| Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze) | | |
| Stosowanie FVIII (w tym Adynovi) w celu profilaktyki krwawień w okresie wynoszącym co najmniej 8 tygodni | | |
| **Interwencja** | | Adynovi® |
| **Wiek,** średnia (SD) | | 30,5 (11,3) |
| **Grupy wiekowe,** n (%) | ≥ 12 lat | 38 (95) |
| | < 12 lat | 2 (5) |
| | Łagodna/umiarkowana | 5 (12,5) |

| Parametr | | Simpson 2020, Yan 2020 |
|---|---|---|
| **Postać choroby,** n (%) | Ciężka | 35 (87,5) |
| **Masa ciała,** średnia (SD) | | 82,3 (28,8) |
| **Interwencja** | | |
| **Rodzaj** | | Adynovi® |
| **Zalecane dawkowanie** | | Bd |
| **Dawkowanie i częstość podawania,** % | Codziennie | 2,5 |
| | Co 2 dni | 7,5 |
| | Co 3 dni | 15 |
| | 3 x tydz | 2,5 |
| | 2x tydz | 72,5 |
| | 1 x tydz lub rzadziej | 0 |
| **Czas obserwacji,** średnia (SD), m-ce | | 52 (52-52) |
| **Roczny wskaźnik krwawień, ABR** | | |
| **Ogółem** | Mediana (IQR) | 3,0 (1-4,5) |
| | Średnia (SD) | 3,7 (4,4) |
| | Liczba (%) pacjentów z *„zero bleeds”* | 7 (17,5) |
| **Częstość profilaktyki, 2 x tydzień** | Mediana (IQR) | 3,0 (2-4) |
| | Średnia (SD) | 3,2 (2,7) |
| | Liczba (%) pacjentów z *„zero bleeds”* | 4 (13,8) |
| **Częstość profilaktyki, 3 x tydzień** | Mediana (IQR) | 4,0 (3-7) |
| | Średnia (SD) | 7,2 (8,5) |
| | Liczba (%) pacjentów z *„zero bleeds”* | 0 (0,0) |
| **Zużycie leku,** IU/kg/tydzień | | |
| **Ogółem** | N=40 | |
| | Mediana (zakres) | 97,6 (51,3-414,8) |
| | Średnia (SD) | 111,0 (60,4) |
| | IQR | 86,1-118,4 |
| **Częstość profilaktyki 2 x tydzień** | N=29 | |
| | Mediana (zakres) | 92,1 (51,3-130,4) |
| | Średnia (SD) | 91,5 (20,9) |
| | IQR | 82,8 -103,4 |
| **Częstość profilaktyki 3 x tydzień** | N=6 | |
| | Mediana (zakres) | 127,1 (100,1-159,1) |
| | Średnia (SD) | 128,8 (22,7) |
| | IQR | 112,8-146,6 |

## 13.3. Porównanie wyników dotyczących skuteczności profilaktyki wśród pacjentów z hemofilią typu A, przyjmujących obecnie Adynovi®, w porównaniu z FVIII stosowanym przed zmianą leczenia na Adynovi®

Zidentyfikowano dwie analizy o podobnym schemacie badawczym: *Dunn 2018* oraz *Aledort 2020*, w których porównywano częstość krwawień oraz zużycie FVIII u pacjentów z hemofilią typu A otrzymujących aktualnie Adynovi®, w porównaniu z poprzednio stosowanym FVIII.

**Dunn 2018 [30]**

Publikacja *Dunn 2018* [*30*] przedstawia wyniki retrospektywnej analizy grupy pacjentów stosujących w praktyce klinicznej produkt leczniczy Adynovi® na terenie Stanów Zjednoczonych. Do analizy włączono 15 chorych z hemofilią typu A w wieku od 9 miesięcy do 28 lat (w tym siedmioro dzieci, trzech nastolatków oraz 5 dorosłych). Wszyscy chorzy cechowali się ciężką postać choroby, z wyjątkiem jednego pacjenta, z umiarkowaną postacią choroby, u którego częstość i nasilenie krwawień wskazywały na ciężki przebieg choroby. Wszyscy pacjenci uczestniczący w analizie zmienili rodzaj przyjmowanego FVIII na Adynovi. Zdecydowana większość chorych wcześniej przyjmowała produkt leczniczy Advate (11 chorych), pozostali przyjmowali Recombinate, Alphanate, Kogenate oraz inny EHL). Przed zmianą rodzaju zastosowanego FVIII większość chorych przyjmowała profilaktykę z częstością trzy razy na tydzień (93%), jedynie jeden pacjent przyjmował FVIII dwa razy w tygodniu. *Compliance* dla poprzedniego postępowania medycznego wynosił ≤50%. U czterech (27%) chorych w przeszłości stwierdzono obecność inhibitora, z czego u 3 terapia ITI była skuteczna, podczas gdy u jednego uzyskano jedynie częściową odpowiedź na ITI. Ośmiu (53%) chorych w okresie ostatnich 6 miesięcy przed zmianą FVIII doświadczyło co najmniej jednego przypadku krwawienia, podczas gdy 6 (33%) pacjentów doświadczyło wystąpienia krwawienia dostawowego w okresie poprzedzającym zmianę FVIII na BAX 855 (co najmniej 3 krwawienia spontaniczne do pojedynczego stawu). Dwóch chorych miało centralny dostęp żylny.

**Tabela 188. Charakterystyka pacjentów - *Dunn 2018***

| Numer przypadku | Wiek (lata) | Rodzaj FVIII stosowany w ramach wcześniejszej profilaktyka | Historia inhibitora | Krwawienia w ciągu 6 m-cy przed rozpoczęciem stosowania BAX 855 | Zajęcie stawów | Aktywność fizyczna |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,8 | Advate, profilaktyka 25 UI kg, 3 razy w tygodniu, wysoki *compliance* | Nie | Utrzymujące się krwawienie z przewodu pokarmowego z powodu alergii pokarmowej | Nie | Niemowlę, nie chodzi |
| 2 | 1 | Advate, 25 UI kg, 3 razy w tygodniu, >90% zgodność | Nie | Brak | Nie | Małe dziecko, chodzące |
| 3 | 8 | Eloctate 46 IU kg, trzy razy w tygodniu, niski *compliance* | Nie | Chroniczne pocenie się oraz ból w prawej kostce i kolanie | Prawe kolano, Prawa kostka w nodze, wynik IPSG 13 | Wiek szkolny, nie uprawia dodatkowych sportów |
| 4 | 9 | Advate, 40 UI kg, 3 razy w tygodniu, pełny *compliance* | 1,4 BU w wieku 1 roku; udana ITI | Brak | Nie | Aktywny, oficjalnie nie uprawia sportu |
| 5 | 10 | Advate, 40 UI kg, 3 razy w tygodniu, 95% *compliance* | 1,3 BU w wieku 17 miesięcy; udana ITI | Brak | Nie | Aktywny, treningi piłki nożnej |
| 6 | 12 | Advate, 40 UI kg, codziennie, >90% *compliance* | Nie | Dwa krwawienia z łokci w przeciągu 1 miesiąca, pierwsze traumatyczne, drugie spontaniczne, dowody zapalenia błony maziowej i ograniczenia w zakresie ruchu | Lewy łokieć, w przeszłości prawa kostka, obecnie brak | Aktywny, oficjalnie nie uprawia sportu |
| 7 | 12 | Advate, 50-60 UI kg, 3 razy w tygodniu, 90-pełny compliance | Nie | Brak | Nie | Aktywny, gra w koszykówkę, pływa, 3 razy w tygodniu trenuje karate |
| 8 | 14 | Kogenate FS 37 IU kg trzy razy w tygodniu, 75% compliance | Nie | Siedem ogółem; sześć spontanicznych krwawień ze stawów; cztery krwawienia z kostki; dwa krwawienia z łokci | Kostki, łokcie | Nie określono |
| 9 | 17 | Recombinate 3 razy w tygodniu 25/25/50 IU, 80% *compliance* | Nie | Krwawienie lędźwiowo-krzyżowe, ciężkie, związany z rozciąganiem | Nie | Wiek szkolny, Nie uprawia sportów |
| 10 | 18 | Advate, 25 UI kg, 3 razy w tygodniu, 50% *compliance* | Nie | Siedem ogółem; cotygodniowe umiarkowane krwawienia z nosa; umiarkowane krwawienie z dłoni (z koszykówki) | Nie | Student, aktywny wiele dni w tygodniu, biega, podnosi ciężary, gra w koszykówkę |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 22 | Advate, 25 UI kg, codziennie, 75% *compliance* | Nie | Brak | Nie | Student, aktywny wiele dni w tygodniu, biega, podnosi ciężary, gra w koszykówkę |
| 12 | 23 | Advate, 25/25/50 UI kg, 3 razy w tygodniu, 100% *compliance* | Nie | Łagodny uraz tkanki miękkiej | Nie | Aktywny, ćwiczy, jeździ na rowerze 3-4 razy w tygodniu |
| 13 | 24 | Advate, 35-50 UI kg, 3 razy w tygodniu, 50% *compliance* | Wykryto w wieku 6 lat, udana ITI | Brak | Łokieć, kostka | Aktywny 3-4 razy w tygodniu |
| 14 | 24 | Advate, 50 UI kg, codziennie, >80% *compliance* | Nie | Sześć umiarkowanych spontanicznych krwawień: jeden łokieć; jeden nadgarstek; dwa uda i dwa łydki łokieć, nadgarstek | Lewy łokieć; wynik IPSG = 11 | Nie uprawia sportów |
| 15 | 28 | Alphanate 100 IU kg trzy razy w tygodniu, niski *compliance* | 870 BU w 21 miesiącu; częściowo tolerowany po rytuksymabie z ALPHANATE ITI; ostatni dostępny wynik: 1,06 BU | Jeden łagodny uraz tkanek miękkich (zranienie dłoni) związany z aktywnością | Lewe kolano, kostka, łokieć; prawe kolano i łokieć; wynik HJHS = 34 | Ograniczona aktywność ze względu na artropatię |

Adynovi® stosowano w ramach profilaktyki długoterminowej mediana okresu leczenia w badaniu wynosiła 9 miesięcy (zakres 1-15 miesięcy). U 13 (87%) pacjentów zalecana częstość infuzji była niższa niż w poprzednim schemacie. Ośmiu (53%) pacjentów przyjmowało Adynovi® w schemacie 50 IU kg dwa razy w tygodniu, zgodnie z zalecanym w CHPL dawkowaniem. Czterech pacjentów (troje dzieci i jeden dorosły) otrzymywało wyższą dawkę (60 IU kg dwa razy w tygodniu, 60 IU kg co 3 dni, 50 IU kg co 3 dni i 75 IU kg trzy razy w tygodniu). Tygodniowa konsumpcja po zmianie na Adynovi® zmniejszyła się u dziewięciu (60%) chorych a wzrosła u czterech (27%) pacjentów. U dwóch (13%) leczonych nie było zauważalnej różnicy w tygodniowym zużyciu FVIII. Całkowita tygodniowa konsumpcja spadła o 19%. W oparciu o ograniczone dostępne dane i krótki czas obserwacji nie było możliwe oszacowanie zmiany w przestrzeganiu zalecanego schematu.

W okresie obserwacji wynoszącym 6 (zakres: 1-13) miesięcy u 8 chorych nie odnotowano przypadków krwawienia. Pozostałych 7 pacjentów doświadczyło od 1 do 5 krwawień (mediana 1 krwawienie), spośród których u trzech zaraportowano krwawienie dostawowe. Inne obserwowane epizody krwawienia manifestowały się jako siniaki (4 przypadki), krwiomocz (2 przypadki), krwawienia pourazowe na skutek gry w koszykówkę. Zaraportowano również jeden przypadek rozległego krwawienia z centralnego dostępu żylnego.

Spośród dziewięciorga dzieci, które zmieniły rodzaj FVIII na Adynovi, u siedmiorga wystąpiły krwawienia (14 przypadków), w porównaniu do piątki dorosłych chorych, która doświadczyła łącznie 12 epizodów krwawienia.

Ocena satysfakcji/ preferencji ze zmiany stosowanego FVIII wskazała, iż 13/15 (85%) chorych określiło zmianę jako pozytywną. Do najczęściej wskazywanych powodów dla których uznano, iż Adynovi® stanowi lepszą opcję terapeutyczną zaliczono: spadek liczby iniekcji oraz wygodniejsze podanie (5 przypadków) spadek liczby krwawień/ kontrola krwawień (5 przypadków), poprawa w zakresie zajętych stawów (2 przypadki), poprawa adherencji (1 przypadek).

Zastosowanie Adynovi® było dobrze tolerowane. U żadnego chorego nie wystąpiły AE, które zostałyby uznane jako związane z zastosowanym FVIII. U jednego chorego wystąpił krwiomocz (w przebiegu kamicy nerkowej), z jednoczesnym zapaleniem wyrostka robaczkowego. W trakcie całego okresu obserwacji nie stwierdzono przypadków wystąpienia inhibitora u 12 na 15 testowanych pacjentów. Wyjątek stanowił jeden chorych, u którego już przed zmianą leczenia nie udało się uzyskać pełnej tolerancji immunologicznej (przypadek nr 15) u którego obserwowano niewielki wzrost poziomu inhibitora przez pierwsze 5 miesięcy stosowania Adynovi® od wartość < 0,6 do 1,06 BU, który ustabilizował się na tym poziomie. W przypadku pozostałych trzech chorych z historią inhibitora nie zaraportowano nawrotu inhibitora.

**Tabela 1. Wyniki analizy - *Dunn 2018***

| Numer przypadku | Oznaczenie aktywności FVIII | Adynovi® – schemat profilaktyki | Czas stosowania FVIII (miesiące) | Krwawienia przed stosowaniem Adynovi | Tygodniowe zużycie FVIII przed i po zmianie leczenia na Adynovi® | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SHL (przed zmianą FVIII), IU | Adynovi® (po zmianie FVIII), IU | I różnica przed i po zmianie, IU |
| 1 | Brak | 50 IU kg, dwa razy w tygodniu | 8 | Brak krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego; tylko siniaki | 698 | 930 | +232 (+33) |
| 2 | Pre 0,77%<br>30 min post 125% | 60 IU kg, dwa razy w tygodniu | 1 | Łagodne, ale przedłużone krwawienie | 728 | 970 | +242 (+33) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 72 h post 1,1% | | | w miejscu portu CVAD i zwiększone zasinienie | | | |
| 3 | Nie przeprowadzono | 50 IU kg, co 3 dni | 7 | Jedno krwawienie z prawego łokcia; chroniczny obrzęk kostki ustępuje i ustąpienie obrzęku kolana | 4112 | 3477 | -635 (-15) |
| 4 | Pre 1.4%<br>30 min post 178%<br>~60 h post 17%<br>~84 h post 5.7% | 50 IU kg, dwa razy w tygodniu | 13 | Brak | 5748 | 4890 | -858 (-15) |
| 5 | Nie przeprowadzono | 50 IU kg, dwa razy w tygodniu | 12 | Jedno umiarkowane krwawienie ze stawu skokowego, prawdopodobnie związane ze sportem (leczony dwiema dawkami Adynovate) | 3624 | 3020 | −604 (−17) |
| 6 | 60 IU kg:<br>Pre 16.3%<br>30 min post 200%<br>72 h post 1.9% | 60 IU kg, co 3 dni | 12 | Jedno łagodne pourazowe krwawienie | 7392 | 9504 | +2112 (29) |
| 7 | 79 h post 6% | 50 IU kg 2 razy w tygodniu | 6 | Jeden łagodny siniak | 7342 | 4450 | −2892 (−39) |
| 8 | 45 IU kg:<br>Pre 17% (Kogenate)<br>15 min post 149%<br>2 h post 133%<br>27 h post 21% | 40 IU kg, co 3 dni | 13 | Pięć umiarkowanych krwawień z kostek i kolan, wszystkie spontaniczne. Dwa epizody krwiomoczu związane z kamieniami nerkowymi, wymagające hospitalizacji | 10 290 | 8652 | −1638 (−16) |
| 9 | Nie przeprowadzono | 50 IU kg 2 razy w tygodniu | 9 | Brak | 9300 | 9300 | 0 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 42 IU kg:<br>Pre 3%<br>15 min post 94%<br>2 h post 79%<br>27 h post 14% | 50 IU kg co 4 dni | 15 | Brak | 5445 | 6352 | +907 (+16) |
| 11 | Pre 4%<br>15 min post 108%<br>72 h post 6.9%<br>96 h post 2.8% | 50 IU kg 2 razy w tygodniu | 13 | Brak | 12 194 | 8710 | −3484 (−29) |
| 12 | Minimalne dawkowanie 2 razy w tygodniu 8,2% | 50 IU kg 2 razy w tygodniu | 8 | Brak | 6450 | 6450 | 0 |
| 13 | Dzień 7 do 7% (minimalny w poprzednim schemacie, gdy zgodność wynosiła 5%) | 50 IU kg co 5-7 dni | 12 | Brak | 7327 | 4310 | −3017 (−41) |
| 14 | Nie przeprowadzono | 50 IU kg 2 razy w tygodniu | 6 | Brak | 17 850 | 10 200 | −7650 (−43) |
| 15 | 75 IU kg :<br>30 min post 52%<br>~72 h post <1% | 75 IU kg 3 razy w tygodniu | 5 | Brak | 16 260c | 12 195 | −4065 (−25) |
| Ogółem | | | | | 114 760 | 93 410 | −21 350 (−19) |

### *Aledort 2020 [28]*

Publikacja *Aledort 2020* przedstawia wyniki retrospektywnej, obserwacyjnej analizy pacjentów z hemofilią typu A, którzy zmienili rodzaj FVIII na Adynovi. Dane uzyskano od chorych leczonych przez 38 hematologów w 21 ośrodkach ds. hemofilii na terenie Stanów Zjednoczonych. Do analizy włączono 56 osób których średnia wieku wynosiła 26 lat (5 do 88 lat). Jedna piąta włączonych chorych nie przekroczyła 12 roku życia. Ciężką hemofilię typu A potwierdzono u 50 pacjentów (89%). Średnia liczba zajętych stawów na pacjenta wynosiła 1,8. Najczęściej zajętym stawem był staw skokowy (78%).

Wszyscy chorzy poddani analizie, przed zmianą rodzaju FVIII, stosowali rekombinowane FVIII przez co najmniej 12 miesięcy (93% SHL, 7% EHL) w ramach profilaktyki (41/56, 73%) i/lub jako leczenie na żądanie (33/56, 59%). Najczęściej podawanym zarówno w ramach profilaktyki jak i celem zatrzymania krwawienia koncentratem był Advate

(odpowiednio 73% oraz 59% chorych). Na potrzeby analizy wyników chorych podzielono ze względu na rodzaj wcześniejszego FVIII wyodrębniając grupę chorych leczonych krótko działającymi FVIII (SHL) oraz długodziałającymi FVIII (EHL).

Mediana (zakres) czasu stosowania wcześniejszych FVIII wynosiła dla czynników SHL 80,8 (3,9-421,1) miesiąca, podczas gdy dla czynników długodziałających EHL 13,5 (3-28) miesiąca. Do najczęstszych powodów zmiany FVIII zaliczano: redukcja liczby infuzji czynnika FVIII, redukcja epizodów krwawienia oraz poprawa adherencji leczenia. Mediana stosowania Adynovi® wynosiła 12 (1,0-24,0) miesiąca w podgrupie SHL oraz 10 (1-18) miesiąca dla grupy EHL. Średnia częstość stosowania FVIII w ramach wcześniejszego podania wynosiła 2,8 dawki na tydzień dla grupy SHL i 1,8 dawki na tydzień dla grupy EHL rFVIII.

**Tabela 189. Charakterystyka publikacji– *Aledort 2020 [28]***

| **Parametr** | | **Aledort 2020** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Rodzaj badania** | | Retrospektywna analiza przypadków pacjentów, stosujących Adynovi® w ramach profilaktyki krwawień. Dane zbierano na terenie Stanów Zjednoczonych. | | | | |
| Populacja | | | | | | |
| Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze) | | | | | | |
| • Pacjenci z hemofilia typu A, stosujących FVIII przez okres co najmniej 12 miesięcy przed zmianą rodzaju zastosowanego FVIII | | | | | | |
| Charakterystyka populacji (najważniejsze) | | | | | | |
| **Parametr** | | Rodzaj wcześniejszego FVIII | | Wiek chorych | | Ogółem (N=56) |
| | | SHL (N=52) | EHL (N=4) | <12 lat (N=11) | ≥12 lat (n=45) | |
| **Wiek** | Średnia (SD) | 26 (5-88) | 25 (17-36) | 8 (5-11) | 30 (12-88) | 26 (5-88) |
| | Mediana (zakres) | 24 (14-34) | 24 (19-29) | 8 (7-9) | 30 (19-35) | 24 (14-34) |
| **Rasa/ etniczność, %** | Czarna | 5 (10) | 2 (50) | 0 (0,0) | 7 916) | 7 (13) |
| | Kaukaska | 35 (67) | 9 (0,0) | 9 (82) | 26 (58) | 35 (63) |
| | Inna | 12 (22) | 2 (50) | 2 (18) | 12 (26) | 14 (25) |
| **Postać choroby, %** | Łagodna | 1 (2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2) | 1 (2) |
| | Umiarkowana | 5 (10) | 0 (0,0) | 1 (9,0) | 4 (9) | 5 (9) |
| | Ciężka | 46 (88) | 4 (100) | 10 (91) | 40 (89) | 50 (89) |
| **Zajęcie stawów, (N = 12)** | N | 43 | 4 | 8 | 39 | 47 |
| | Średnia (zakres) | 1,8 (0-7) | 1,8 (0-3) | 0,8 (0-2) | 2 (0-7) | 1,8 (0-7) |
| | Mediana | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | Ramienny | 4/33 (12) | 0/3 (0,0) | 0/5 (0,0) | 4/31 (13) | 4/36 (11) |

| Parametr | | Aledort 2020 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rodzaj zajętego stawu, n (%) | Łokciowy | 10/33 (30) | 0/3 (0,0) | 0/5 (0,0) | 10/31 (32) | 10/36 (28) |
| | Skokowy | 25/33 (76) | 3/3 (100) | 5/5 (100) | 23/31 (74) | 28/36 (78) |
| | Biodrowy | 2/33 (6) | 0/3 (0,0) | 0/5 (0,0) | 2/31 (6) | 2/36 (6) |
| | Kolanowy | 12/33 (36) | 1/3 (33) | 0/5 (0,0) | 13/31 (42) | 13/36(36) |
| **Interwencja** | | | | | | |
| | N | 29 | 4 | 6 | 27 | 33 |
| Czas trwania leczenia FVIII przed zmianą na Adynovi® | Średnia | 109,4 | 14,5 | 78,0 | 102,3 | 97,9 |
| | Mediana (zakres) | 80,8 (3,9-421,1) | 13,5 (3-28) | 82,3 (44-112,8) | 71,9 (3-421,1) | 71,9 (3-421,1) |
| Czas trwania leczenia Adynovi | N | 52 | 4 | 11 | 45 | 56 |
| | Średnia | 12,4 | 9,8 | 10,4 | 12,7 | 12,2 |
| | Mediana (zakres) | 12,0 (1,0-24,0) | 100 (1,0-18,0) | 9,0 (1,0-24,0) | 14,0 (1,0-24,0) | 12,0 (1,0-24,0) |

**Dawka FVIII**

Dane dotyczące zużycia FVIII dostępne były dla 51/56 chorych. Po zmianie FVIII na Adynovi® w populacji ogółem zaraportowano 20,9% redukcję średniej tygodniowej częstości podań FVIII (z wartości 2,7 do wartości 2,2; wartość p dla porównania p < 0,001). Wielkość obserwowanej redukcji tygodniowej częstości podań FVIII w podgrupie pacjentów uprzednio stosujących krótkodziałający FVIII była istotna statystycznie (23,1%, wartość p dla porównania p < 0,001), jednakże prawdopodobnie ze względu na ograniczoną liczebność (n=4) nie dla podgrupy chorych przyjmujących długodziałające FVIII (21,4%, wartość p dla porównania p < 0,215).

Wyniki analizy w podgrupach ze względu na wiek wskazują, iż częstość podań FVIII była podobna w populacji pacjentów mających co najmniej 12 lat, jak w populacji ogółem.

Średnia dawka Adynovi® stosowana w celu zatrzymania krwawienia wynosiła 38,7 IU/kg m c (SD:12, mediana 40). Umiarkowane oraz znaczące krwawienia leczone były z zastosowaniem następującej średniej dawki: 42,5 (SD: 10,7) oraz 46,2(SD: 17,3) IU /kg m.c.

Analiza w podgrupach ze względu na rodzaj FVIII wskazała, iż w grupie chorych, którzy stosowali krótkodziałające FVIII, średnia dawka podana choremu celem zatrzymania krwawienia wynosiła 25-45 IU/kg m.c. (SDL 7,1-16,0), mediana dawki wahała się od 5-25 IU/kg m.c. (SD=2,4-8,0), w zależności od użytego produktu leczniczego. W grupie chorych, którzy wcześniej stosowali EHL analogiczna średnia wynosiła 44,8 IU/kg m.c. (SD: 14, mediana 50).

**Częstość krwawień**

Dane dotyczące rocznego wskaźnika krwawień przed zmianą rodzaju FVIII zaraportowano u 38/56 chorych. Zmiana rodzaju FVIII związana była z istotną statystycznie redukcją częstości krwawień wyrażoną jako średni ABR (spadek, z wartości 5,8 do 1,7 [całkowita redukcja 71%, wartość p<0,001]). **Wyniki analizy w podgrupach ze względu na rodzaj wcześniej stosowanego FVIII (SHL vs EHL) wskazują, iż pacjenci, którzy wcześniej stosowali w ramach profilaktyki czynnik typu SHL po zmianie leczenia na Adynovi® doprowadziła do istotnej redukcji częstości krwawień**. W podgrupie chorych stosujących uprzednio SHL średni ABR przed zmianą leczenia na Adynovi® wynosił 5,9, podczas gdy w trakcie terapii Adynovi® jedynie 1,6 (wartość p<0,001). Podobnie, w podgrupie chorych, którzy wcześniej stosowali EHL zaraportowano istotną redukcję częstości krwawień po zmianie leczenia na Adynovi. Średni ABR przed zmianą leczenia na Adynovi® wynosił 4,7, podczas gdy w trakcie terapii Adynovi® jedynie 2,6 (44% redukcja, wartość p = 0,4).

**W podgrupie pacjentów w wieku co najmniej 12 lat życia (N=33), zmiana rodzaju FVIII na Adynovi® pozwoliła na istotną statystycznie redukcję średniego ABR z wartości 6,0 do wartości 1,7 (procentowa redukcja 73%, wartość p dla porównania p = 0,001).** W podgrupie chorych młodszych (poniżej 12 roku życia) (N=5), średni roczny wskaźnik krwawień ogółem wynosił przed zmianą rodzaju FVIII 4,0, podczas gdy po zmianie 1,8 (56% procentowa redukcja).

Spośród 56 chorych ujętych w analizie, odsetek chorych, którzy nie zaraportowali przypadków krwawienia „*zero bleeds*" wynosił odpowiednio dla chorych aktualnie przyjmujących Adynovi® oraz przed zmianą rodzaju FVIII na Adynovi® - 36% oraz 13%.

**Przestrzeganie zaleceń odnośnie do dawkowania i częstości podania FVIII (adherencja)**

Dane dotyczące adherencji dostępne były dla wszystkich 56 pacjentów włączonych do analizy. Odsetek chorych, którzy zaraportowali dobrą/całkowita adherencję wynosił 68%, kolejno 21% chorych zaraportowało umiarkowana adherencję, pozostałe 9% chorych, wskazywało na słabą adherencję. Analiza w podgrupach ze względu na wiek wskazała, iż pacjenci młodsi (<12 lat) wykazywali dobrą/całkowitą adherencję w 100% przypadków, podczas gdy starsi ≥ 12 lat wskazywali na dobrą/całkowitą adherencję jedynie w 60% przypadków.

**Tabela 190. Wyniki analizy –*Aledort 2020 [28]***

| Parametr | Przed SHL | | | | Przed EHL | | | | Cała populacja | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wcześniejszy FVIIII | Adynovi | % zmiana | Wartość p | Wcześniejszy FVIII | Adynovi | % zmiana | Wartość p | Wcześniejszy FVIII | Adynovi® | % zmiana | Wartość P |
| **Populacja ogółem** | | | | | | | | | | | | |
| | N = 47 | | | | N = 4 | | | | N = 51 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacjenci w wieku ≥12 lat** | | | | | | | | | | | | | |
| Zużycie FVIII | x/tydzień, średnia | 2,8 | 2,2 | -23,1 | <0,001 | 1,8 | 2,1 | +21.4 | 0.215 | 2.7 | 2,2 | −20,9 | <0,001 |
| | Zużycie, FVIII/tydzień, IU/kg | 109,8 | 100,6 | −8,4 | 0,094 | 83,8 | 106,3 | +26,9 | 0,239 | 107,8 | 101,0 | -6,3 | 0,203 |
| | | N = 38 | | | | N = 4 | | | | N = 42 | | | |
| Zużycie FVIII | x/tydzień, średnia | 2,8 | 2,1 | −25,2 | < 0,001 | 1,8 | 2,1 | +21,4 | 0,215 | 2,7 | 2,1 | −22,4 | 0,001 |
| | Średnia tygodniowa dawka, IU/kg | 104,6 | 94,7 | −9,5 | 0,135 | 83,8 | 106,3 | +26,9 | 0,239 | 102,6 | 95,8 | −6,7 | 0,275 |
| Pacjenci w wieku <12 lat | | | | | | | | | | | | | |
| | | N = 9 | | | | N = 0 | | | | N = 9 | | | |
| Zużycie FVIII | x/tydzień, średnia | 2,8 | 2,4 | −14,3 | 0,133 | NA | | | | 2,8 | 2,4 | −14,3 | 0,133 |
| | Zużycie FVIII/tydzień, IU/kg | 131,8 | 125,6 | −4,5 | 0,393 | NA | | | | 131,8 | 125,6 | −4,5 | 0,393 |
| Populacja ogółem | | | | | | | | | | | | | |
| | | N = 35 | | | | N = 3 | | | | N = 38 | | | |
| Częstość krwawień | Średnia | 5,9 | 1,6 | −73 | < 0,001 | 4,7 | 2,6 | −44 | 0,4 | 5,8 | 1,7 | −71 | < 0,001 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mediana[c] | 4,0 | 0,8 | −80 | NR | 5,0 | 2,4 | 52 | NR | 4,0 | 0,8 | −80 | NR |
| | Pacjenci w wieku ≥ 12lat | | | | | | | | | | | | |
| | | N = 30 | | | | N = 3 | | | | N = 33 | | | |
| Częstość krwawień, ABR | Średnia | 6,2 | 1,6 | −75 | 0,001 | 4,7 | 2,6 | −44 | 0,4 | 6,0 | 1,7 | −73 | 0,001 |
| | Mediana[c] | 4,0 | 0,8 | −81 | NR | 5,0 | 2,4 | −52 | NR | 4,0 | 0,8 | −80 | NR |
| | Pacjenci w wieku< 12lat | | | | | | | | | | | | |
| | | N = 5 | | | | N = 0 | | | | N = 5 | | | |
| Częstość krwawień, ABR | Mediana | 4,0 | 1,8 | −56 | NR | NA | | | | 4.0 | 1.8 | −56 | NR |
| | Kategorie krwawień ABR | | | | | | | | | | | | |
| N pacjentów z danym ABR | ABR = 0 | 7 | 19 | +63 | NR | 0 | 1 | 100 | NR | 7 | 20 | +65 | NR |
| | ABR = 1 | 1 | 15 | +93 | NR | 1 | 1 | 0 | NR | 2 | 16 | +87 | NR |
| | ABR = 2 | 2 | 5 | +60 | NR | 0 | 0 | 0 | NR | 2 | 6 | +67 | NR |
| | ABR = 3 | 10 | 5 | -50 | NR | 1 | 0 | -100 | NR | 11 | 5 | -55 | NR |
| | ABR ≥ 4 | 20 | 5 | -75 | NR | 2 | 1 | -50 | NR | 22 | 6 | -73 | NR |

Różnice procentowe mogą nie odzwierciedlać dokładnie różnicy między wartościami sprzed zmiany i po zmianie leczenia ze względu na zaokrąglenia, [A] Pięciu pacjentów z hemofilią A zostało wyklucznych z analizy z ra cji braku kompletnych informacji częstości podawania czynnika rFVIII przed przejściem na rurioctocog alfa pegol. [B] Dane o częstości krwawień dostępne przed I po zmianie leczenia rurioctocog alfa pegol. [C] Mediana ABR nie była analizowana pod kątem różnic istotnych statystycznie ponieważ analizę przeprowadzono na średnich ABR [d] Tylko informacje o średnich ABR były dostępne dla tego zestawu danych ABR = roczny wskaźnik krwawień; EHL = wydłużony okres półtrwania; NA = dane niedostępne; NR = nie podano; rFVIII = rekombinowany czynnik VIII; SHL = standardowy okres półtrwania.

# 14. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

## 14.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika FVIII)

W związku z tym, zgodnie z wymaganiami zawartymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Adynovi® biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa terapii.

## 14.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerną analizę dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Adynovi®.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Adynovi®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu);
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl);
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (http://www.who-umc.org/) w tym VigiAccess;
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency).

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane Library*. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 25.02.2021 roku.

## 14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Adynovi®.

<u>Podsumowanie oceny bezpieczeństwa</u>

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do

ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem). Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Adynovi®. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adynovi® oceniano u 243 leczonych uprzednio pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom czynnika VIII poniżej 1% normy), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Adynovi® w 3 zakończonych wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych i 2 trwających badaniach klinicznych. Mediana liczby dni ekspozycji na produkt leczniczy Adynovi® na uczestnika wynosiła 103,5 (min.–maks.: 1–278). W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz terminy preferowane). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono uwzględniając następujący podział: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

**Tabela 191. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Adynovi®**

| Działania niepożądane zgłaszane w związku z stosowaniem produktu leczniczego Adynovi® | | |
|---|---|---|
| **Klasyfikacja układów i narządów MedDRA** | **Działania niepożądane** | **Częstość występowania na pacjenta** |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | Inhibicja czynnika VIII | Niezbyt często (PUL)* |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | Nadwrażliwość | Niezbyt często |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | Ból głowy | Często |
| **Zaburzenia naczyniowe** | Zaczerwienienie | Niezbyt często |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | Biegunka<br>Nudności | Często<br>Często |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | Wysypka | Często |

* Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni.

Nadwrażliwość

Obserwowanym przypadkiem nadwrażliwości była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2- letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego Adynovi®

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych.

## 14.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [41],

*Food and Drug Administration* [40], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [42] WHO_UMC [43].

Na stronach EMA, URPLWMiPB oraz WHO_UMC nie zidentyfikowano alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Adynovi®/Adynovate wśród pacjentów z hemofilią typu A.

Na stronie **FDA** odnaleziono jeden dokument poświęcony bezpieczeństwu Adynovate® (BLA 125566/379), w którym dokonano przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia Adynovate® zbieranych m.in. w ramach systemu monitorowania AE współprowadzonego przez FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System; FAERS). Działania zgłaszać mogą zarówno pracownicy służby zdrowia, jak i pacjenci czy członkowie rodzin pacjentów. Sygnały o działaniach niepożądanych mogą być też zgłaszane bezpośrednio producentowi produktu.

Zaraportowane poniżej dane pochodzą z okresu od 13 Listopada 2015 od 31 sierpnia 2018. Łącznie odnotowano 9 przypadków zgonu, z czego zdecydowana większość wystąpiła poza terytorium Stanów Zjednoczonych. Ciężkie niekończące się zgonem AE wystąpiły u 67 chorych. Inne niż ciężkie AE wystąpiły u 23 chorych.

**Tabela 192. FAERS dla Adynovate [https://www.fda.gov/media/123626/download]**

| Rodzaj/miejsce występowania | Ciężkie AE/nie zakończone zgonem/ US | Ciężkie AE/ nie zakończone zgonem/ poza US | Zgony/US* | Zgony /poza US* | Inne niż ciężkie AE/ US | Inne niż ciężkie AE/ poza US |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **< 18 lat** | 3 | 7 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| **≥ 18 lat** | 24 | 15 | 0 | 6 | 13 | 0 |
| **Nieznany** | 9 | 9 | 1 | 2 | 7 | 0 |
| **Ogółem** | 36 | 31 | 1 | 8* | 23 | 0 |

* jeden pacjent, który zmarł nie otrzymywał leczenia Adynovate

W bazie współprowadzonej przez WHO - ***VigiBase*** w okresie do 2016 do 2020 roku zgłoszono łącznie 206 przypadków wystąpienia działań niepożądanych (ADRs). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 193. Dane z bazy VigiAccess dotyczące ADRs zgłoszonych dla Adynovi®**

| Działania niepożądane zgłaszane w związku z stosowaniem produktu leczniczego Adynovi® | |
|---|---|
| **Klasyfikacja układów i narządów MedDRA** | **Liczba zaraportowanych ADRs** |
| **Zaburzenia pracy serca** | 3 |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | 17 |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | 2 |
| **Zaburzenia oka** | 3 |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | 4 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | 16 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | 73 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | 14 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | 12 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | 35 |

| Działania niepożądane zgłaszane w związku z stosowaniem produktu leczniczego Adynovi® | |
|---|---|
| **Zarażenia oraz zakażenia pasożytnicze** | 4 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | 39 |
| **Badania diagnostyczne** | 8 |
| **Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania** | 1 |
| **Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej** | 53 |
| **Zaburzenia związane z produktem** | 7 |
| **Zburzenia nerek i dróg moczowych** | 4 |
| **Zaburzenia psychiczne** | 1 |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i sutka** | 1 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | 13 |
| **Uwarunkowania społeczne** | 1 |
| **Procedury medyczne i chirurgiczne** | 4 |

## 14.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa *BAX 855* w oparciu o wyniki analiz zbiorczych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną zbiorczą analizę - *Integrated safety analysis,* opisana w publikacjach *(Engl 2016 [33, 34], Chowdary 2015 [35, 36])* dotyczącą bezpieczeństwa zastosowania Adynovi® u chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Populację włączoną do analizy stanowili chorzy uczestniczący w 5 próbach klinicznych dla Adynovi®: *261101, 261201, 261202, 261204, 261302.* W analizie uwzględniono łącznie 234 chorych na hemofilię typu A. Mediana wieku pacjentów włączonych do analizy wynosiła 23 lata (zakres: 1-60). 92,6% chorych otrzymywało Adynovi® w ramach profilaktyki, pozostali chorzy otrzymywali Adynovi® w ramach leczenia okołozabiegowego, leczenia doraźnego (4,2%), profilaktyki spersonalizowanej (2,2%) oraz utrzymania hemostazy. Łączna liczba jednostek *Adynovi®* podana chorym wynosiła 81,762,479 IU. Średni czas leczenia na pacjenta wynosił 109,69 dni. Szczegółowe informacje przedstawione w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Dodatkowo w publikacji *Horling 2017* [37] przedstawiono wyniki analizy immunogenności w oparciu o dane dla 243 pacjentów uczestniczących w 5 badaniach klinicznych dla *BAX 855.*

**Tabela 194. Charakterystyka *Integrated Safety Analysis***

| Parametr | | Integrated safety analysis |
|---|---|---|
| **Metodyka** | | |
| **Rodzaj badania/analizy** | | Zbiorcza analiza bezpieczeństwa na podstawie danych pacjentów uczestniczących w pięciu próbach klinicznych poświęconych efektywności klinicznej Adynovi® (*261101, 261201, 261202, 261204, 261302)* |
| **Populacja** | | |
| **N** | | 234 |
| **Wiek [lata,** mediana [zakres] | **< 6 lat [32]** | 4 [1 5] |
| | **6-<12 lat [34]** | 8 [6-11] |
| | **12-<18 lat [28]** | 15 [12-17] |
| | **≥18 lat [142]** | 30 [18-60] |
| | **Łącznie** | 23 (1-80) |
| **Płeć męska,** n (%) | | 233 (99,6) |
| **Rasa**, (%) | **Biała** | 74,4 |
| | **Azjatycka** | 21,8 |
| | **Czarna** | 2,6 |
| | **Inna** | 0,9 |
| **Ciężka postać choroby**, n (%) | | 234 (100) |
| **Interwencja** | | |
| **Opis** | | Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) |
| **Ekspozycja na Adynovi®,** IU/pacjenta, średnia (SD) | **< 6 lat [32]** | 62,4 (10,2) |
| | **6-<12 lat [34]** | 61,7 (16,1) |
| | **12-<18 lat [28]** | 151,6 (61,7) |
| | **≥18 lat [142]** | 123,5 (73,7) |
| | **Łącznie [234]** | 109,3 (68,6) |
| **Liczba dni ekspozycji na BAX 855** | | 25 578 |

## 14.6. Bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Działania niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane związane z infuzją leku;
- Poszczególne AE;

**Tabela 195. Analiza bezpieczeństwa**

| Punkt końcowy | | N=234<br>n (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zgony** | | 0 (0,0) | | | |
| **Związane z leczeniem AE powodujące zaprzestanie leczenia** | | 0/234 (0,0) | | | |
| **AE ogółem** | | 165 (70,5) / 625* | | | |
| **AE związane w infuzją leku** | | 652/25724 podań (2,5) | | | |
| **Ciężkie AE** | | 24 (10,3)/34* | | | |
| **AE związane z leczeniem** | | | | | |
| **Rodzaj** | | **N zdarzeń** | **N pacjentów ze zdarzeniem N =234** | **Liczba zdarzeń/ 100 podań N = 25724*** | **Liczba zdarzeń/ rok N = 266,11**** |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | **Ból głowy** | 8 | 5 (2,1%) | 8 (0,03) | 8 (0,030) |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | **Nudności** | 2 | 2 (0,9%) | 2 (0,1) | 2 (0,008) |
| | **Wymioty** | 1 | 1 (0,4%) | 1 (0,00) | 1 (0,004) |
| **Zaburzenia naczyniowe** | **Zaczerwienie** | 1 | 1 (0,4%) | 1 (0,00) | 1 (0,004) |

*łączna liczba poda BAX 855; ** łączny okres obserwacji pacjentów, lata

Autorzy analizy podali, iż nie zaraportowano zgonów w czasie trwania leczenia. Jeden chory zmarł w wyniku progresji guza neuroendokrynnego 21 dni po zaprzestaniu leczenia i wycofaniu z badania. Zgon ten został zakwalifikowany jako niezwiązany z leczeniem.

Łącznie, 165 (70,5%) chorych doświadczyło wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Łącznie 8 przypadków bólu głowy, 2 przypadki nudności oraz po jednym przypadku biegunki oraz zaczerwienienia uznano za związane z zastosowanym Adynovi®.

Łączna liczba infuzji zastosowana w badaniach wynosiła 25 724. Częstość występowania AE związanych z infuzją leku wynosiła 2,5%. Analiza stopnia ciężkości tych AE wskazała, iż 1,7% AE miało charakter łagodny, 0,7% umiarkowany oraz 0,1% poważny (34/25724).

Łącznie wystąpienie ciężkiego AE zaraportowano u 24 (10,3%) chorych. Żaden przypadek nie został uznany jako związany z leczeniem. Szczegółowe dane dotyczące rodzaju SAE w podziale na poszczególne badania kliniczne zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 196. Ciężkie AE**

| Badanie (N przypadków) | N=234 |
|---|---|
| ***2611201*** **[5]** | Choroba zwyrodnieniowa stawów, półpasiec, złamanie kości ramiennej, krwawienie do mięśni, rak neuroendokrynny |
| ***261202*** **[4]** | Ostra zapalenie żołądka, ból w okolicy brzucha, gorączka neutropeniczna, pancytopenia |
| ***261204*** **[4]** | Wrzód przełyk, gastropareza cukrzycowa (3 przypadki) |
| ***261301*** **[21]** | Zapalenie trzustki (2 przypadki), zapalenie płuc, ropień w miejscu nacięcia, śledziona krwiak, pęknięcie śledziony, złamanie kości na skutek urazu, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie wyrostka robaczkowego, złamanie szyjki kości udowej, spontaniczna aborcja u partnera, malaria, niedokrwistość, złamanie pourazowe, zakażenie dróg moczowych, posocznica*, zakażenie*, krwiak, złamanie łopatki, uraz głowy |

## 14.7. Immunogenność

W trzech publikacjach (*Engl 2016, Horling 2017, Horling 2020*) przedstawiono wyniki analizy dotyczącej immunogenności BAX 855, wśród pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych.

**Tabela 197. Immunogenność (*Horling 2017*)**

| Liczba dni ekspozycji na BAX 855 | INH (-) | INH (+) | %, z INH (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **< 20 dni** | 8 | 0 | - |
| **20 do < 50 dni** | 16 | 0 | - |
| **≥ 50 dni** | 186 | 0 | 0 (0; 0,020) |
| **≥ 100 dni** | 114 | 0 | 0 (0; 0,032) |
| **≥ 150** | 72 | 0 | 0 (0; 0,050) |

Autorzy analiz *Engl 2016* nie stwierdzili wystąpienia inhibitora FVIII (≥0,6 BU/mL) u żadnego z 234 pacjentów biorących udział w badaniach. U 26 chorych, przed włączeniem do leczenia BAX 855 stwierdzano obecność przeciwciał wiążących: w trzech przypadkach dla FVIII, kolejnych trzech dla PEG oraz 23 przypadkach dla obu PEG-FVIII. Przemijające występowania przeciwciał IgG (status negatywny na początku trwania badania, po czym wynik pozytywny na jednej z 2 następujących po sobie wizyt na które oznaczano przeciwciała) stwierdzono u 12 chorych. Sześciu chorych wykształciło przeciwciała anty FVIII, podczas gdy 10 dla zarówno PEG jak i FVIII. Nie stwierdzono aby obecność przeciwciał wpłynęła negatywnie na skuteczność hemostatyczną i bezpieczeństwo leczenia BAX 855. Nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał na białko CHO.

W publikacji *Horling 2017* wskazano, iż żaden z 243 pacjentów uczestniczących w badaniach dla BAX 855 nie doświadczył wystąpienia inhibitora FVIII (≥0,6BU/mL). Łącznie przejściowe występowanie przeciwciał anty FVIII, PEG lub obu (zdefiniowany jako jednorazowy pozytywny wynik) dotyczył 44 pacjentów. 28 spośród 44 chorych

wskazywało wystąpienie przeciwciał anty FVIII, PEG-FVIII lub PEG przed ekspozycją na BAX 855, która zniknęła w trakcie trwania leczenia. Ponadto u 13 chorych, którzy na początku badania, uzyskali wynik negatywny w czasie trwania badania stwierdzono wynik pozytywny (podczas jednego lub dwóch następujących po sobie oznaczeń) w trakcie badania. Nie stwierdzono udokumentowanego związku pomiędzy wystąpieniem przeciwciał anty FVIII, PEG lub PEG-FVIII a ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych jak również skutecznością hemostatyczną u żadnego z 44 chorych, u których wykryto przeciwciała. Ponadto, nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał na białko CHO.

Wyniki analizy *Horling 2020* obejmujące populację chorych włączonych do 6 badań klinicznych dla Adynovi® liczącą 360 pacjentów, wskazują, iż u żadnego chorego uczestniczącego w badaniach dla Adynovi® nie zaraportowano wystąpienia trwałego inhibitora (≥0,6 jednostek Bethesda [BU]). Spośród całej próby 359 pacjentów było ujemnych dla inhibitorów FVIII we wszystkich punktach czasowych. U jednego pacjenta wykryto wystąpienie przejściowego inhibitora (0,6 BU). Żaden z 360 pacjentów nie rozwinął trwałej odpowiedzi przeciwciał wiążących przeciwko FVIII, PEG-FVIII lub PEG, jednakże 54 pacjentów posiadało wynik pozytywny w pojedynczych punktach czasowych. Spośród tych pacjentów 34 miało wcześniej istniejące przeciwciała przeciwko FVIII, PEG-FVIII lub PEG przed pierwszą ekspozycją na TAK-660; te zniknęły w trakcie badania. Przemijające przeciwciała przeciwko FVIII, PEG-FVIII lub PEG po ekspozycji na TAK-660 rozwinęły się u 22 pacjentów, którzy mieli wynik negatywny podczas badań przesiewowych do badania. Dwóch pacjentów miało zarówno istniejące wcześniej przeciwciała przeciwko PEG-FVIII, jak i przemijające przeciwciała przeciwko FVIII. Nie zaobserwowano związku przyczynowego między pojawieniem się przeciwciał wiążących przeciwko FVIII, PEG lub PEG-FVIII a ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi i nie zaobserwowano wpływu na skuteczność hemostatyczną .

# 15. WNIOSKI KOŃCOWE

Wrodzony niedobór czynnika VIII stanowi chorobę rzadką. Ciężka postać hemofilii stanowi zagrożenie dla życia pacjentów [14]. W przeszłości rozpoznanie u pacjenta hemofilii A jednoznacznie związane było z niekorzystnym rokowaniem. Przebieg choroby był ciężki, a nieleczona, ciężka postać choroby zwykle kończyła się śmiercią w dzieciństwie lub w wieku dojrzewania. Obecnie dzięki zwiększonemu dostępowi do leczenia substytucyjnego oraz możliwości personalizacji sposobu leczenia, ogólne rokowanie chorych uległo znaczącej poprawie [15]. Niemniej jednak nadal nieskutecznie leczona ciężka postać hemofilii typu A w szybkim tempie prowadzi do uszkodzenia układu ruchu i wczesnego inwalidztwa. W większości krajów rozwiniętych dzięki powszechnemu stosowaniu profilaktyki pierwotnej w dużym stopniu udało się wyeliminować artropatię hemofilową [16].

Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Dzięki pegylacji udało się uzyskać około 1,5-krotne wydłużenie okresu półtrwania w odniesieniu do niemodyfikowanego czynnika VIII (Advate®), co przekłada się na niższą częstość podań. Nawet niewielkie wydłużenie odstępu czasowego pomiędzy poszczególnymi infuzjami może korzystnie wpłynąć na jakość życia chorych.

Profilaktyka spersonalizowana z użyciem FVIII uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta z hemofilią A, uwzględniając zarówno profil farmakokinetyczny chorego jak również fenotyp krwawienia, ale także jego wiek, stan stawów, styl życia oraz aktywność fizyczną. Obecnie zgodnie z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* profilaktyka zindywidualizowana stanowi najbardziej optymalny sposób postępowania w grupie chorych z ciężką postacią hemofilii typu A [14].

**Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują, iż, produkt leczniczy Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z ciężką postacią hemofilii typu A cechuje się wysoką skutecznością, o czym świadczą niskie roczne wskaźniki krwawień ogółem, krwawień spontanicznych oraz dostawowych oraz znaczny odsetek chorych, którzy nie doświadczyli żadnego krwawienia (*„zero bleeds”*). Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla produktu Adynovi®, wskazała, iż leczenie Adynovi® jest dobrze tolerowane. W trakcie trwania leczenia nie zaraportowano wystąpienia zgonów jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem rozważanej interwencji jak również nie odnotowano przypadków pojawienia się przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII.**

W porównaniu do innych komparatorów zastosowanie Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z ciężką postacią choroby cechuje podobną skutecznością o czym świadczą zbliżone wartości dla wskaźnikiem krwawień ogółem w porównaniu do Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®. Ze względu na rozbieżności w sposobie przedstawienia danych dla punktu końcowego ABR dla porównania Adynovi® vs Immunate® (średnia vs mediana ABR), nie zdecydowano się na przeprowadzenie zestawienia danych w niniejszym zakresie. Dla porównania Adynovi® vs Beriate® oraz Octanate® wyciągniecie jakichkolwiek wniosków co do efektywności klinicznej porównywanych interwencji było niemożliwe z uwagi na brak wiarygodnych (prospektywnych) badań po stronie komparatora. Porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż wszystkie technologie cechuje dobry profil bezpieczeństwa.

Podsumowując, wprowadzenie produktu leczniczego Adynovi® jako leku dostępnego w ramach „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B (ICD-10 D66, D67) [12] w populacji dzieci w wieku od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią hemofilii typu A umożliwi pacjentom dostęp do skutecznej formy profilaktyki, znacznie poprawiając jakość życia dzięki zmniejszeniu częstości podań.

# 16. OGRANICZENIA

## 16.1. Ograniczenia analizy

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy, wynikające również z ograniczeń danych:

- *Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adynovi® względem wybranych oraz uzasadnionych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów:*
  - ✓ *W toku systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Adynovi®) z wybranymi komparatorami;*
  - ✓ *Porównanie Adynovi® vs wybrane komparatory zostało przeprowadzone w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) przy zastosowaniu metodologii unadjusted comparison;*
  - ✓ *Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych Adynovi® vs wybrane komparatory (unadjusted comparison);*
  - ✓ *Brak badań oceniających efektywność kliniczną Beriate P, Immunate® Octanate®, NovoEight® oraz Afstyla® w ramach profilaktyki spersonalizowanej*
  - ✓ *Brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla produktu leczniczego Adynovi® vs Beriate® oraz Octanate®. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną Beriate® oraz Octanate®, stosowanych w ramach profilaktyki w populacji z ciężką postacią hemofilii typu A. W wyniku przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego Beriate® zidentyfikowano jedno badanie, w którym pacjenci stosowali Beriate® zarówno w ramach profilaktyki standardowej jak również leczenia doraźnego krwawień jednakże wyniki przedstawiono łącznie, bez względu na cel terapii. W wyniku przeglądu systematycznego Octanate® zidentyfikowano analizę zbiorczą przedstawiający wyniki badań dotyczących skuteczności Octanate® stosowanego w ramach profilaktyki krwawień dla populacji chorych z hemofilią typu A uprzednio leczonych. Ze względu na charakter pracy nie wykorzystano tej pracy w zestawieniu danych.*

Mając powyższe na uwadze, wyciągnięcie wniosków odnośnie do względnej efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) jest ograniczone.

Należy jednak podkreślić, iż w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi HTA [2].

- *Pomimo, iż przeprowadzona ocena heterogeniczności wskazywała na istnienie pewniej heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej w obrębie zidentyfikowanych badań, zdecydowano się*

*przeprowadzić zestawienie danych. W szczególności zidentyfikowano następujące różnice w zakresie badań dla Adynovi® vs komparatory:*

- ✓ ***Zróżnicowanie metodologiczne badań:*** *Włączeniu do zestawienia danych podlegały badania o charakterze prospektywnym w tym: badania RCT (np. PROPEL, Valentino 2012, Tarantino 2004), prospektywne, wieloramienne badania kliniczne (np. A-LONG, CONTINUATION, GUARDIAN 1, GUARDIAN 2, GUARDIAN-7, GUARDIAN 10, Mahlangu 2016, Zhao 2021), prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej (np. ASPIRE), prospektywne częściowo randomizowane badania kliniczne (np. A-LONG, Nemes 2008), prospektywne badania obserwacyjne (np. AHEAD, PASS EU/USA), prospektywne nierandomizowane badania typu pre-post (Megias Vericat 2019, Mingot Castellano 2018).*
- ✓ ***Heterogeniczność w zakresie populacji włączonej do badań (wiek chorych, wyjściowe ryzyko krwawień)*** *Populację docelową stanowią dzieci od ukończenia 12 roku życia do 18 lat z ciężką postacią hemofilii typu A. Niemniej jednak częsty schemat projektowania badań dla hemofilii typu A, zakłada włączenie chorych w następujących kategoriach wiekowych 0-<6 lat, 6-<12 lat oraz co najmniej 12 lat. Stąd w ramach kryteriów włączenia, założono możliwość włączenia prób klinicznych, w których uczestniczyli chorzy w populacji szerszej pod względem wieku. Zdecydowana większość badań (PROPEL oraz Nemes 2008, Megias Vericat 2019, Den Ulij 2009, Tarantino 2004, Mahlangu 2016, A-LONG, ASPIRE), zidentyfikowanych w czasie przeglądu literatury dla Adynovi® i wybranych komparatorów faktycznie, włączała populacje chorych w wieku od 12 lat (w tym również dorosłych), bez przedstawienia wyników w podgrupie chorych 12-18 lat. Wyjątek stanowi badanie CONTINUATION oraz badania dla NovoEight®, gdzie w przedstawiono dane dla populacji zbliżonej pod względem wieku do populacji docelowej tj. chorych w wieku do 12 do 17 lat. Biorąc pod uwagę powyższe, w przypadku gdzie po stronie komparatora dostępne były dane dla populacji szerszej (uwzględniającej zarówno młodzież jak i dorosłych) zdecydowano się w zakresie porównania danych korzystać z danych z badania PROPEL, podczas gdy w przypadku porównania z NovoEight®, biorąc pod uwagę, iż w badaniach tych jak również w próbie klinicznej CONTINUATION, dostępne były komplementarne dane dla populacji 12-17 lat, przedstawiono również zestawienie dla tej grupy wiekowej. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż badania uwzględnione w ramach zestawienia danych obejmowały uczestników ze zróżnicowanym wyjściowym ryzykiem krwawień, co wynika zarówno z faktu, iż w części prób klinicznych chorzy przed włączeniem do badania otrzymywali cz. VIII w ramach leczenia doraźnego (stąd ryzyko krwawień było w tej grupie wyższe), jak również z samych kryteriów włączenia do badania.*
- ✓ ***Heterogeniczność w zakresie czasu ekspozycji na cz. VIII.*** *Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badania cechowały się zróżnicowanym okresem stosowania cz. VIII. Dla przykładu w badaniu GUARDIAN 10 czas stosowania cz. VIII wynosił jedynie 8 tygodni, podczas gdy w badaniu ASPIRE mediana czasu ekspozycji na cz. VIII wynosiła 3,9 lat. Istotnie rozbieżności w zakresie czasu ekspozycji na cz. VIII w badaniach ujętych w ramach zestawienia, utrudniły lub wręcz uniemożliwiły wiarygodne wnioskowanie porównawcze dla następujących punktów końcowych; liczba zdarzeń, odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, oraz wszystkich punktów końcowych odnoszących się do oceny bezpieczeństwa.*

## 16.2. Ograniczenia danych

- ➢ *Najistotniejszym ograniczeniem w zakresie dostępności danych jest brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adynovi® względem wybranych oraz uzasadnionych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów:*

- *W przypadku znacznej części badań włączonych do przeglądu dla komparatora, autorzy publikacji przedstawiali dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianych interwencji z podziałem na cel leczenia, w jakim stosowany był oceniany produkt leczniczy, tj. (profilaktyka spersonalizowana, profilaktyka standardowa, czy leczenie doraźne). Niemniej jednak w przypadku części punktów z zakresu skuteczności klinicznej (np. skuteczność hemostatyczna, ocena bezpieczeństwa) wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono łącznie, uwzględniając dane dla profilaktyki oraz leczenia doraźnego łącznie. Stąd np. w przypadku zestawienia danych dla interwencji i komparatora w zakresie oceny bezpieczeństwa dopuszczono możliwość zestawienia wyników, bez względu na cel stosowanego leczenia (profilaktyka i leczenie doraźne łącznie), co może wpłynąć na wiarygodność wnioskowania;*
- *W większości prób klinicznych przedstawiających wyniki efektywności klinicznej dla wybranych komparatorów nie oceniano jakości życia chorych.*

# 17. DYSKUSJA

## 17.1. Wyszukiwanie publikacji

Na etapie projektowania strategii dla interwencji ocenianej (Adynovi®) nie zastosowano dodatkowych ograniczeń (m.in. co do rodzaju komparatora, do rodzaju badań) co umożliwiło identyfikację wszystkich istniejących doniesień naukowych dla interwencji oraz komparatora. Ponadto, w celu odnalezienia badań trwających dla Adynovi® dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych *(www.clinicaltrials.gov).*

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny – *Graf 2020* poświęcony ocenie efektywności klinicznej Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) w populacji pacjentów z hemofilią typu A. Zidentyfikowany przegląd systematyczny dotyczy zastosowania Adynovi® jedynie w ramach **profilaktyki standardowej.**

Mając na uwadze pierwszorzędowy cel przeglądu systematycznego tj. ocenę efektywności klinicznej Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie dwa badania kliniczne: *CONTINUATION, PROPEL* oceniające efektywność kliniczną Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej (opartej o parametry farmakokinetyczne) w populacji pacjentów z ciężką hemofilią typu A. Pod względem wieku w próbie klinicznej *PROPEL* uczestniczyli pacjenci w wieku ≥12 lat, podczas gdy w badaniu *CONTINUATION* chorzy w wieku ≤75 lat.

Dodatkowo, w celu ukazania pełnego zakresu danych klinicznych (w tym bezpieczeństwa) dla produktu klinicznego Adynovi® zdecydowano również o włączeniu badań gdzie Adynovi® stosowano w ramach profilaktyki standardowej – *PROLONG_ATE* oraz część badania *CONTINUATION,* profilaktyki okołozabiegowej *261204* oraz leczenia doraźnego – część badania *PROLONG_ATE.*

**Nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Adynovi® z wybranymi w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) komparatorami we wnioskowanej populacji pacjentów.**

W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie dodatkowego, oddzielnego wyszukiwania, które pozwoliłoby na identyfikacje badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów we wnioskowanej populacji pacjentów. **W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla Adynovi® vs wybrane komparatory przez wspólną grupę referencyjną.**

Łącznie zidentyfikowano 19 prospektywnych badań klinicznych, oceniających efektywność kliniczną poszczególnych komparatorów stosowanych w ramach profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią typu A. (Octanate®, Beriate® oraz Afstyla® - po jednym badaniu, Elocta® -2 badania, NovoEight® - 4 badania oraz Advate® - 10 badań).

## 17.2. Wybór komparatora

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, iż w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zalecane terapii substytucyjnej w postaci preparatów czynników krzepnięcia (FVIII). Preferowane jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na zmniejszone ryzyko transmisji zakażeń i korzystny profil bezpieczeństwa [14]. Aktualnie w Polsce terapia substytucyjna z zastosowaniem FVIII w przypadku populacji docelowej, będącej przedmiotem analizy, tj. **dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią typu** A finansowana jest w ramach Programu Lekowego *„Zapobieganie krwawieniom dzieci z hemofilią typu A i B”* załącznik B.15 [12].

Zakres dostępnych w ramach Programu B.15 czynników krzepnięcia regulowany jest w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia, wydawanego w cyklu dwumiesięcznym. Obecnie zgodnie z zapisami aktualnego Obwieszczenia, w rozważanej populacji docelowej finansowane mogą być następujące koncentraty czynnika krzepnięcia VIII:

- Osoczopochodne czynniki krzepnięcia: **Beriate®, Immunate®, Octanate®,**
- Rekombinowane czynniki krzepnięcia: **Advate®, NovoEight®, Afstyla®, Elocta®.**

Konkretne koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stanowiące aktualną praktykę kliniczną dostępne w ramach programu lekowego wybierane są w drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [18]. Zgodnie z wynikami postępowań przetargowych dotyczących dostaw koncentratu czynnika krzepnięcia VIII (postępowanie ZZP-74/20)/ koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (postępowanie ZZP-198/19) oraz informacjami od Wnioskodawcy, aktualną praktykę kliniczną w zakresie profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego w populacji dzieci z ciężką hemofilią A stanowi profilaktyka spersonalizowana z udziałem produktu leczniczego Advate (jedyny koncentrat FVIII stosowany w 2021 r. w ramach programu lekowego [18].

Zatem aktualną praktyką kliniczną uwzględnioną w BIA i AE jest profilaktyka spersonalizowana z udziałem produktu leczniczego Advate®.

Niemniej jednak zdecydowano, że w ramach porównania efektów zdrowotnych przeprowadzonego w AKL jako potencjalny komparator uwzględnione zostaną wszystkie wskazane w Obwieszczeniu koncentraty czynnika VIII.

## 17.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wnioskodawca występuje o umieszczenie produktu leczniczego Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) na wykazie produktów leczniczych dostępnych dla pacjentów w ramach Programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B (ICD 10; D66, D67)" [12], stosowanego jako spersonalizowana profilaktyka krwawień w populacji dzieci w wieku do ukończenia 12 lat do 18 roku życia z ciężką wrodzoną hemofilią typu A.

Analizując zbieżność populacji określonej we wniosku z grupą chorych, dla której oceniono efektywność kliniczną Adynovi® w badaniach klinicznych, należy wskazać, że wyniki **oceny efektywności klinicznej Adynovi®** dostępne były dla zbliżonej do wnioskowanej populacji docelowej w badaniu *CONTINUATION*, gdzie przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, z ciężką postacią choroby oraz w badaniu *PROPEL* obejmującego populację chorych w wieku co najmniej 12 lat.

Zatem, można przyjąć, iż zarówno pod względem wieku jak i stopnia ciężkości choroby populacja pacjentów dla której dostępne są wyniki dla Adynovi® w przybliżeniu odzwierciedla grupę chorych, którzy zostaną objęci profilaktyką krwawień w ramach wnioskowanego trybu refundacyjnego.

Celem stosowania Adynovi® w ramach profilaktyki spersonalizowanej jest optymalizacja wyników leczenia chorych w kontekście liczby krwawień. Kluczowe w leczeniu spersonalizowanym jest określenie tzw. parametrów farmakokinetycznych danego pacjenta, na podstawie których dobiera się/ modyfikuje dawkę FVIII. W badaniu *CONTINUATION* dawkowanie dobierano w sposób zapewniający utrzymanie poziomu czynnika FVIII wynoszącego co najmniej 3%, z zaznaczeniem iż jednorazowa dawka Adynovi® nie mogła przekraczać 80 IU/kg m.c. W badaniu *PROPEL,* gdzie oceniano korzyść kliniczną (skuteczność, bezpieczeństwo) z podwyższenia docelowej aktywności cz. VIII u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A stosujących profilaktykę ze zwiększonym wyjściowym ryzykiem krwawień, docelowe aktywności cz. VIII wynosiły w ramieniu referencji 1-3%, podczas gdy w ramieniu eksperymentalnym 8-12%.

Okres obserwacji w badaniu *CONTINUATION* wynosił 2,2 lata (mediana), podczas gdy w próbie klinicznej *PROPEL* -12 miesięcy i on został uznany jako wystarczający, do oszacowania wielkości efektów, w tym rzeczywistego

rocznego wskaźnika krwawień. Można zatem stwierdzić, że jest on odpowiednio długi do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Punkty końcowe ocenione w badaniu Adynovi®, jak również w ramieniu dla poszczególnych komparatorów stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę efektywności leczenia substytucyjnego, jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych (np. zmniejszenie lub całkowite ustąpienie epizodów krwawień, w tym krwawień spontanicznych). Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych [12].

**Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację dotyczącą m. in. zewnętrznej wiarygodność badań oceniających efektywność kliniczną Adynovi®, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresu leczenia/obserwacji oraz charakterystykę badanej populacji można uznać, iż uzyskane wyniki będą mieć duże odniesienie do populacji wnioskowanej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej. Można zatem oczekiwać, że w przypadku stosowania Adynovi® w rzeczywistej praktyce klinicznej efekty zdrowotne będą zbliżone do wyników obserwowanych w warunkach eksperymentalnych.**

## 17.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne *PROPEL* to wieloośrodkowa, otwarta randomizowana próba kliniczna (II A), podczas gdy badania *PROLONG_ATE* oraz *CONTINUATION* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne próby kliniczne (II D).

Badania *PROLONG_ATE* oraz *CONTINUATION,* oceniono w skali opracowanej prze NICE, gdzie uzyskało maksymalną (8/8 pkt) liczbę punktów, co świadczy o wysokiej jakości. Należy podkreślić, że wnioski z prospektywnego badania bez właściwej grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej jednak ze względu na rzadki charakter i specyfikę choroby taki schemat badawczy jest w pełni akceptowalny.

Jakość badania klinicznego *PROPEL* oceniono przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego nie mogło zostać należycie ocenione ze względu na brak wystarczających informacji, gdyż wyniki badania dostępne były jedynie w formie streszczenia/posteru. Należy podkreślić, iż badanie przeprowadzono w schemacie otwartym, co nieznacznie obniża jego wiarygodność.

Ponadto, należy podkreślić, iż wszystkie włączone do analizy badania spełniają wymagania stawiane przez EMA dotyczące projektowania badań klinicznych stanowiących podstawę rejestracji dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa FVIII [12].

## 17.5. Dyskusja z innymi przeglądami

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny poświęcony ocenie efektywności klinicznej rekombinowanych koncentratów czynnika FVIII o wydłużonym okresie półtrwania w tym Adynovi® - *Graf 2020* [19].

Celem niniejszego przeglądu była identyfikacji opublikowanych prób klinicznych III fazy, oceniających efektywność kliniczną oraz dawkowanie wybranych rekombinowanych czynników FVIII o wydłużonym okresie półtrwania (Adynovi®, Afstyla, Elocta, Esperoct, Jivi) stosowanych jako profilaktyka u pacjentów z hemofilią A w wieku co najmniej 12 lat. W przytoczonym powyżej przeglądzie ocenę efektywności stosowania Adynovi® celem profilaktyki krwawień dokonano w oparciu o wyniki badania *PROLONG-ATE,* podczas gdy dla komparatorów w oparciu o dane z badań *Mahlangu 2016* (Afstyla®) oraz *A-LONG* (Elocta®). Porównując kryteria włączenia do niniejszego przeglądu z kryteriami włączenia do przeglądu *Graf 2020* widoczne jest, iż w przypadku

niniejszego przeglądu systematycznego Wnioskodawca zastosował szersze kryteria włączenia w kontekście nie tylko samego celu terapeutycznego zastosowania interwencji (leczenie i profilaktyka, w tym profilaktyka spersonalizowana) jak również potencjalnych komparatorów i rodzaju/ metodyki badań włączonych. Zatem ostateczna liczba badań włączonych do niniejszego przeglądu dla Adynovi® była wyższa i nie ograniczała się jedynie do badania *PROLONG_ATE*, stanowiącego główne źródło danych w przeglądzie *Graf 2020*. **Należy jednak zwrócić uwagę, iż nadrzędnym celem niniejszego przeglądu była ocena efektywności klinicznej Adynovi® stosowanego w ramach profilaktyki spersonalizowanej, podczas gdy w przeglądzie *Graf 2020* włączano badania, w których interwencję stanowiła profilaktyka standardowa**.

# 18. PIŚMIENNICTWO

## 18.1. Metodyka

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

[redacted]

4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0, Warszawa sierpień 2016
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009; 151: W-65–W-94. 33.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.
9. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003.
10. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Adynovi® (dostęp III 2021 r)
12. Program Lekowy B.15 "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią typu A i B (ICD-10 D66, D67)
13. EMA, Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, 2018.
14. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et. al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;00:1–158.
15. Orphanet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilia-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease [dostęp: październik 2020]
16. Agencja Oceny Technologii Medycznych I taryfikacji. Analiza Weryfikacyjna Elocta, nr OT.4351.39..2016.
17. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, Negrier C, Oldenburg J, Reininger A, Rodriguez-Merchan C, Spannagl M, Valentino LA, Young G, Steinitz-Trost KN, Gringeri A. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. Haemophilia. 2017 May;23(3):e170-e179.
18. Ogłoszenia o przetargach i konkursach. Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. [http://www.zzpprzymz.pl/przetargi/] Ostatni dostęp: III.2021.

## 18.2. Przeglądy systematyczne

19. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. J Med Econ. 2020 Oct 16:1-6.

## 18.3. Badania włączone – interwencja

### 18.3.1. Study 261201 (PROLONG-ATE)

20. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015 Aug 27;126(9):1078-85.

21. Konkle B., Stasyshn O., Wynn T., Manco-Johnson M., Gruppo R., Chowdary P., Komrska V., Griskevicius L., Eyster M.E., Chojnowski K., Engl W., Patrone L., Abbuehl B. ,Bleeding patterns evaluated during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (bax 855) with extended half-life in hemophilia A, Journal of Thrombosis and Haemostasis (2015) 13 SUPPL. 2 (356-357).

22. Booth J., Ito D., Lee H.-Y., Abbuehl B. Health-related quality of life in previously treated severe haemophilia a patients with extended half-life, pegylated, full-length, recombinant factor VIII (BAX855) prophylaxis, Haemophilia (2017) 23 Supplement 2 (75).

23. Epstein J., Schwartz E., Abbuehl B., Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: Results from the BAX 855 pivotal trial, Journal of Thrombosis and Haemostasis (2015) 13 SUPPL. 2 (364Manco-Johnson MJ, MA AD., Klamorth R., Joint Bleeding Patterns in Patients Treated Prophylactically with an Extended Half-Life, Pegylated, Full-Length Recombinant Factor VIII (BAX 855); Blood 2015; 126(23):2300-2300.

24. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736475

### 18.3.2. Study 261204

25. Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkhawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. Haemophilia. 2019 Sep;25(5):773-781.

### 18.3.3. Study 261302 (CONTINUATION)

26. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020;26(4):e168-e178.

### 18.3.4. Study 2612303 (PROPEL)

27. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, Engl W, Tangada SD, Savage W, Ewenstein BM. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2020 Nov 4:blood.2020005673. doi: 10.1182/blood.2020005673.

### 18.3.5. Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Adynovi® w populacji chorych z hemofilią typu A

28. Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):492-503.

29. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Haemophilia. 2020;26(3):529-535.

30. Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(3):e84-e92.

31. Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):504-512.

32. Yan S, Maro GS, Desai V, Simpson ML. A Real-World Analysis of Commonly Prescribed FVIII Products Based on U.S. Medical Charts: Consumption and Bleeding Outcomes in Hemophilia A Patients. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Oct;26(10):1258-1265.

### 18.3.6. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

33. Engl W., Patrone L., Dyck-Jones J., et al. An Integrated Analysis of Long Term Safety of an Extended Half-Life, Pegylated, Full-length Recombinant Factor VIII (BAX 855) in the Treatment of Hemophilia A in 234 Pediatric, Adolescent and Adult Patients, WFH World Congress; July 24–28, 2016; Orlando, USA

34. Engl W., Patrone L., Dyck-Jones J., et al. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients , Haemophilia (2016), 22 (Suppl. 4), 3—138

35. Chowdary P., Konkle B., Matsushita T., et al., An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A, Blood (2015) 126:23 (3522).

36. Prener A., Engl W., Patrone L., et al., An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients, Haemophilia (2016) 22 Supplement 4 (50).

37. Horling F., Allacher P., Koppensteiner H., et al. Immunogenicity of BAX 855 in Previously Treated Patients with Congenital Severe Hemophilia A, Blood (2016) 128 (22): 2594.

38. Horling F.M., Engl W., Reipert B.M., Tangada S. Immunogenicity profile of rurioctocog alfa pegol in previously treated patients with severe congenital hemophilia A: Findings from 6 clinical trials Haemophilia (2020) 26 Supplement 2 (123-124).

39. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Adynovi® (dostęp III 2021)

40. www.fda.gov (dostęp III 2021)

41. www.ema.europa.eu (dostęp III 2021)

42. www.urpl.gov.pl (dostęp III 2020)

43. https://www.who-umc.org/ (dostęp III 2021)

## 18.4. Badania włączone – komparatory

### 18.4.1. Beriate

1. Klamroth R, et al, Beriate® P in the treatment of patients with haemophilia A: Results of a long-termpharmacovigilance study, Thromb Res (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.014.

### 18.4.2. Immunate

2. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R, Auerswald G, Engl W, Abbühl B, Pavlova BG, Ehrlich HJ. (2008) Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. Acta Haematol. 119(2):89–97.

### 18.4.3. Octanate

44. Klukowska A, Komrska V, Vdovin V, et al. Octanate®: over 20 years of clinical experience in overcoming challenges in haemophilia A treatment. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720914692. Published 2020 Apr 19. doi:10.1177/2040620720914692

### 18.4.4. Advate

1. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. (2018) Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFiT®. Haemophilia 24(5):338–343.

2. Megías-Vericat J.E., Bonanad S., Haya S. et al. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A. Thrombosis Research 174 (2019) 151–162.

3. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, Oldenburg J, Spotts G, Steinitz-Trost K, ri A. (2018) Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year followup of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. Haemophilia 24(1):85–96.

4. Oldenburg J, Baldacci E, Kurnik K. (2018) Four year bleeding frequency in haemophilia A patients on prophylaxis: data from AHEAD study in 22 countries. Haemophilia 24:95–96.

5. Oldenburg J., Ozelo M.C., Klamroth R., Guillet B., Khair K., Tsakiris D.A., Botha J., Fernandez A., Tang L., Santagostino E. Effectiveness, safety, and health-related quality of life outcomes in patients with hemophilia A receiving antihemophilic factor (recombinant) in a real-world setting: Results of a 6-year interim analysis of the AHEAD International study, Haemophilia (2020) 26 Supplement 4 (95-96)

6. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, Gajek H, Spotts G, Ewenstein B. (2010) Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. Haemophilia 16(6):866–877.

7. Luu H, Kriukov A, Stephens D, Gajek H, Berg R, Barker K, Spotts G, Ewenstein B. The safety and efficacy of ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (rAHF-PFM)] in routine clinical practice: results from post-authorization safety surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. Hemophilia 20008 World Congress.

8. Den U, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens R, Fischer K. (2009) Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. Haemophilia 15(6):1215– 1218.

9. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. (2004) Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia 10(5):428–437.

10. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong W-Y, Prophylaxis Study Group. (2012) A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J. Thromb. Haemost. 10(3):359–367.

11. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. Thromb.Haemost. 2008; 100(2):217-223.

12. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of plasma/albumin-free recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China: A 6 month compassionate use study 377. Haemophilia. 2010; 16:32-33.

13. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A Haemophilia. 2011; 17(2):191-195.

14. Zhao Y, Hu Y, Jin J, et al. Phase 4 Safety and Efficacy Study of Antihemophilic Factor (Recombinant) in Previously Treated Chinese Patients With Severe/Moderately Severe Hemophilia A. Clin Appl Thromb Hemost. 2021;27:1076029621989811. doi:10.1177/1076029621989811.

### 18.4.5. NovoEight

15. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. (2013) Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 19(5):691–697.

45. EMA, NovoEight – assessment report (EMA/612026/2013)(pdf) www.ema.europa.eu (data dostępu: maj 2020)

16. Ozelo M, Chowdary P, Regnault A, Busk AK. (2015) Impact of severe haemophilia A on patients' health status: results from the guardian(TM) 1 clinical trial of turoctocog alfa (NovoEight(®) ). Haemophilia 21(4):451–457

46. Ozelo M., Misgav m., Karim A. et al. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardianTM2 extension trial. Haemophilia (2015), 21, e411--e455.

17. Lentz SR., Cerqueira M., Janic D. et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardianTM2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. Haemophilia (2016), 1—5.

18. Lentz SR., Janic D., Kavakli K. et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. Haemophilia. 2018;1–4.

19. Santiagostino E., Lentz SR., Misgav M. et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardianTM clinical trials. Haemophilia (2015), 21, 34–40.

20. Santiagostino E., Lentz Busk AK., et al. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. Haemophilia (2014), 20, 527–534.

21. Wu R, Sun J, Xu W, Hu Q, Li W, Xiao J, Yang F, Zeng X, Zeng Y, Zhou J, Matytsina I, Zhang S, Pluta M, Yang R. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Patients from China with Severe Hemophilia A: Results from the Guardian 7 Trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:567-578.

22. John MJ, Chakrabarti P, Apte S, et al. Turoctocog alfa is safe for the treatment of Indian patients with hemophilia A: Guardian 10 trial results. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(8):1324-1330. Published 2020 Oct 22. doi:10.1002/rth2.12441

### 18.4.6. Afstyla

23. Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128(5):630-637.

### 18.4.7. Elocta

24. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, i in. (2014) Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 123(3):317–325.

25. Shapiro AD., Mahlangu J., Perry D. et al. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. Haemophilia (2017), 1–8.

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

27. Nolan B, Mahlangu J. Pabinger I. et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. Haemophilia. 2020;00:1–9.

28. Mahlangu J., Ragni M., Gupta N. et al. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. Thrombosis and Haemostasis 116.1/2016.

29. Wyrwich KW., Krishnan S., Auguste P. et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. Haemophilia (2016), 1–7.

# 19. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna ... 22

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna - komparator ... 23

**Tabela 3. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych** ... 26

Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego – *Graf 2020 [19]* ... 30

Tabela 5. Charakterystyka badań dla Adynovi® ... 34

**Tabela 6. Kryteria włączenia pacjentów do oceny w oparciu o analizę PPAS- *PROLONG_ATE*** ... 36

Tabela 7. Skuteczność hemostatyczna Adynovi® stosowane w profilaktyce długoterminowej - *CONTINUATION* ... 37

**Tabela 8. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL*** ... 38

Tabela 9. Liczba krwawień ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 40

Tabela 10. Liczba pacjentów z krwawieniami ogółem oraz w podziale ze względu na rodzaj/umiejscowienie – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 41

Tabela 11. Dawka Adynovi® stosowana w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 42

Tabela 12. Jakość życia wg. kwestionariusza SF-36– analiza PPAS- *PROLONG_ATE* ... 44

Tabela 13. Jakość życia wg. kwestionariusza HAEMO-SYM–*PROLONG_ATE* ... 44

Tabela 14. Ocena preferencji leczenia FVIII– analiza PPAS – *PROLONG_ATE* ... 44

Tabela 15. Zgony u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 46

Tabela 16. Utrata pacjentów z powodu AE u chorych stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej- *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 46

Tabela 17. SAE u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 47

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane ogółem u pacjentów stosujących Adynovi® w profilaktyce długoterminowej - *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 47

Tabela 19. AE związane z zastosowanym leczeniem - *CONTINUATION* ... 48

Tabela 20. Wystąpienie trwałego inhibitora FVIII (miano wynoszące ≥ 0,6 j.B/ml w co najmniej dwóch pomiarach) – *PROLONG_ATE, CONTINUATION, PROPEL* ... 49

Tabela 21. Skuteczność hemostatyczna, analiza dla populacji FAS – *Badanie 261204* ... 49

Tabela 22. Utrata krwi, analiza dla populacji FAS– *Badanie 261204* ... 50

Tabela 23. Liczba krwawień – *Badanie 261204* ... 51

Tabela 24. Dawka FVIII – *Badanie 261204* ... 51

Tabela 25. Zgony – *Badanie 261204* ... 52

Tabela 26. Wystąpienie TEAEs – *Badanie 261204* ... 52

Tabela 27. TEAEs – *Badanie 261204* ... 53

Tabela 28. Wystąpienie inhibitora FVIII – *Badanie 261204* ... 53

Tabela 29. Kryteria włączenia pacjentów do oceny w oparciu o analizę PPAS ... 53

Tabela 30. Skuteczność hemostatyczna Adynovi®, analiza PPAS ... 54

Tabela 31. Częstość krwawień: leczenie doraźne Adynovi® - analiza PPAS ... 54

Tabela 32. Liczba krwawień/leczenie krwawień Adynovi®, analiza PPAS- *PROLONG-ATE* ... 54

Tabela 33. Jakość życia wg. kwestionariusza SF-36– analiza PPAS ... 55

Tabela 34. Jakość życia wg. kwestionariusza HAEMO-SYM–*PROLONG_ATE* ..... 55

Tabela 35. Ocena preferencji leczenia FVIII– analiza PPAS ..... 55

Tabela 36. Charakterystyka badań dla Beriate P ..... 57

**Tabela 37. Skuteczność hemostatyczna dla Beriate ®- *PV study*** ..... 57

**Tabela 38. Częstość krwawień dla Beriate - *PV study*** ..... 58

**Tabela 39. Liczba infuzji w przypadku zastosowania Beriate - *PV study*** ..... 59

**Tabela 40. Dawka FVIII Beriate - *PV study*** ..... 59

**Tabela 41. Immunogenność dla Beriate - *PV study*** ..... 60

Tabela 42. Charakterystyka badania dla Immunate ..... 61

**Tabela 43. Mediana liczby krwawień w skali miesiąca dla Immunate - *Nemes 2008*** ..... 61

**Tabela 44. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Immunate w profilaktyce długoterminowej- *Nemes 2008*** ..... 62

**Tabela 45. Liczba pacjentów z krwawieniami Immunate – *Nemes 2008*** ..... 62

**Tabela 46. Dawka FVIII dla Immunate - *Nemes 2008*** ..... 63

**Tabela 47. Skuteczność hemostatyczna dla Immunate - *Nemes 2008*** ..... 63

**Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali ES dla Immunate - *Nemes 2008*** ..... 64

**Tabela 49. Liczba krwawień, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 64

**Tabela 50. Liczba krwawień z uwzględnieniem ich lokalizacji – Immunate®** ..... 65

**Tabela 51. Liczba krwawień w podziale na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 65

**Tabela 52. Liczba pacjentów z krwawieniami, Immunate – *Nemes 2008*** ..... 65

**Tabela 53. Dawka FVIII, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 66

**Tabela 54. Zgony, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 66

**Tabela 55. Utrata z badania z powodu AE, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 66

**Tabela 56. AE ogółem, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 67

**Tabela 57. Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących Immunate z uwzględnieniem stopnia ciężkości, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 67

**Tabela 58. Poszczególne AE, Immunate - *Nemes 2008*** ..... 68

**Tabela 59. Immunogenność Immunate - *Nemes 2008*** ..... 68

Tabela 60. Charakterystyka pracy zbiorczej przedstawiającej wyniki prospektywnego badania dla Octanate® ..... 69

**Tabela 61. Skuteczność hemostatyczna (sucess rate) – Octanate®- profilaktyka** ..... 69

**Tabela 62. Liczba krwawień – Octanate®- profilaktyka** ..... 70

**Tabela 63. Liczba pacjentów z krwawieniami – Octanate®- profilaktyka** ..... 70

Tabela 60. Charakterystyka badań dla Advate® ..... 72

**Tabela 64. Skuteczność hemostatyczna – Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 74

**Tabela 65. Liczba krwawień w podziale ze względu na liczbę infuzji niezbędnych do ustąpienia krwawienia u pacjentów stosujących Advate w profilaktyce - *Tarantino 2004*** ..... 75

**Tabela 66. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 76

**Tabela 67. Porównanie częstości krwawień dostawowych przed i po zastosowaniu Advate® w profilaktyce standardowej** ..... 77

**Tabela 68. Liczba krwawień ogółem u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce spersonalizowanej oraz standardowej** ... 77

**Tabela 69. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce standardowej** . 78

**Tabela 70. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji u pacjentów stosujących Advate® w profilaktyce długoterminowej** ... 78

**Tabela 71. Liczba (%) pacjentów, których wystąpiły krwawienia - Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ... 79

**Tabela 72. Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły krwawienia *„zero bleeds”*-Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ... 79

**Tabela 73. Dawka FVIII – Advate® stosowany w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ... 79

**Tabela 74. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę standardową w okresie przed i po zastosowaniu Advate®** ... 80

**Tabela 75. Skuteczność hemostatyczna – Advate® stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej** ... 81

**Tabela 76. Liczba zabiegów z zadowalającym efektem kliniczny – Advate® w profilaktyce okołozabiegowej** ... 82

**Tabela 77. Utrata krwi podczas profilaktyki okołooperacyjnej z zastosowaniem Advate®** ... 83

**Tabela 78. Liczba krwawień raportowanych podczas profilaktyki okołozabiegowej z zastosowaniem Advate®** ... 83

**Tabela 79. Dawka Advate® w profilaktyce okolozabiegowej** ... 83

**Tabela 80. Ocena skuteczności hemostatycznej- Advate® w leczeniu doraźnym** ... 84

**Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie u pacjentów stosujących Advate® w leczeniu doraźnym** ... 85

**Tabela 82. Roczna częstość krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym** ... 85

**Tabela 83. Częstość krwawień dostawowych u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate®** ... 86

**Tabela 84. Liczba krwawień u pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym** ... 87

**Tabela 85. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii u pacjentów stosujących Advate® w leczeniu doraźnym** ... 88

**Tabela 87. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zastosowania Advate® w leczeniu doraźnym, u których wystąpiły krwawienia** ... 88

**Tabela 88. Dawka Advate® – leczenie doraźne** ... 89

**Tabela 89. Liczba zastosowanych jednostek czynnika VIII u pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie przed i po zastosowaniu Advate®** ... 90

**Tabela 90. Zgony – Advate®** ... 90

**Tabela 91. Utrata pacjentów z badania z powodu AE – Advate®** ... 91

**Tabela 92. Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate®** ... 91

**Tabela 93. Liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania Advate®** ... 92

**Tabela 94. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Advate®** ... 93

**Tabela 95. Immunogenność – wystąpienia inhibitora Advate®** ... 94

**Tabela 96. Immunogenność – pojawienie się przejściowego inhibitora** ... 95

**Tabela 97. Jakość życia – Advate®** ... 95

**Tabela 98. Charakterystyka badań dla NovoEight®** ... 97

**Tabela 99. Skuteczność hemostatyczna – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej** ... 99

Tabela 100. Roczna częstość krwawień – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ... 101

Tabela 101. Liczba krwawień ogółem – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ... 102

Tabela 102. Liczba krwawień z uwzględnieniem etiologii – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ... 103

Tabela 103. Liczba krwawień z uwzględnieniem lokalizacji -NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej .. 104

Tabela 104. Liczba pacjentów z krwawieniami – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 106

Tabela 105. Dawka FVIII -NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 107

Tabela 106. Zgony – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 108

**Tabela 107. Utrata pacjentów z badania z powodu AE– NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej**.... 108

Tabela 108. Zdarzenia niepożądane ogółem - NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 108

Tabela **109. AE ogółem (z uwzględnieniem stopnia nasilenia) – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej** ..... 109

Tabela 110. Ciężkie zdarzenia niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 110

Tabela 111. Poszczególne zdarzenia niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej ..... 110

**Tabela 112. Immunogenność – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki standardowej** ..... 112

Tabela 113. Skuteczność hemostatyczna - NovoEight ..... 112

Tabela 114. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań G*UARDIAN 1, GUARDIAN 3* i fazy extention (*GUARDIAN 2)* ..... 115

Tabela 115. Skuteczność hemostatyczna – NovoEight - *GUARDIAN 1, GUARDIAN 3 oraz GUARDIAN 2* ..... 115

Tabela 116. Dawka FVIII – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki około zabiegowej ..... 116

Tabela 117. Zdarzenie niepożądane – NovoEight® stosowany w ramach profilaktyki około zabiegowej ..... 116

Tabela 118. Charakterystyka badania dla Afstyla® ..... 118

Tabela 119. Roczna częstość krwawień, u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® w ramach profilaktyki standardowej ..... 119

**Tabela 120. Liczba krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® – profilaktyka standardowa** ..... 120

**Tabela 121. Liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla®, u których nie wystąpiły krwawienia *„zero bleeds”* - profilaktyka standardowa** ..... 121

Tabela 122. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka standardowa ..... 121

Tabela 123. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka standardowa ..... 121

**Tabela 124. Skuteczność hemostatyczna produktu leczniczego Afstyla®- profilaktyka okołozabiegowa** ..... 122

**Tabela 125. Dawka produktu leczniczego Afstyla® – profilaktyka okołozabiegowa** ..... 123

**Tabela 126. Skuteczność hemostatyczna produktu leczniczego Afstyla® – leczenie doraźne*** ..... 124

Tabela 127. Roczna częstość krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla® – leczenie doraźne ..... 124

**Tabela 128. Liczba krwawień u pacjentów stosujących produkt leczniczy Afstyla®- leczenie doraźne*** ..... 125

Tabela 129. Dawka produktu leczniczego Afstyla® - stosowana w ramach leczenia doraźnego ..... 126

Tabela 130. Utrata z powodu AE - Afstyla® ..... 127

**Tabela 131. Zdarzenia niepożądane ogółem -Afstyla®** ..... 127

Tabela 132. Ciężkie zdarzenia niepożądane - Afstyla® ..... 128

**Tabela 133. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Afstyla®** ..... 128

**Tabela 134. Immunogenność (wystąpienie inhibitora) - Afstyla®** ..... 129

Tabela 135. Charakterystyka badań dla Elocta® ..... 130

Tabela 136. Skuteczność hemostatyczna – Elocta® ..... 131

**Tabela 137. Częstość krwawień – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 132

Tabela 138. Częstość krwawień z uwzględnieniem lokalizacji i etiologii – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej ..... 133

**Tabela 139. Liczba krwawień ze względu na etiologię - Elocta® stosowana podczas profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 134

**Tabela 140. Liczba krwawień ze względu na lokalizację – Elocta® stosowana podczas profilaktyki standardowej oraz spersonalizowanej** ..... 134

Tabela 141. Liczba pacjentów z krwawieniami – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej ..... 135

**Tabela 142. Dawka FVIII – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 136

**Tabela 143. Zgony – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 137

**Tabela 144. Utrata pacjentów z powodu AE – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej oraz standardowej** ..... 137

**Tabela 145. Zdarzenia niepożądane ogółem – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki / leczenia doraźnego** ..... 138

**Tabela 146. Ciężkie zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki/leczenia doraźnego** ..... 138

**Tabela 147. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej/ standardowej oraz leczenia doraźnego** ..... 139

**Tabela 148. Immunogenność – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki spersonalizowanej/standardowej oraz leczenia doraźnego** ..... 140

**Tabela 149. Skuteczność hemostatyczna – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej** ..... 141

**Tabela 150. Utrata krwi podczas zabiegu – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej** ..... 141

**Tabela 151. Dawka FVIII - Elocta stosowana w okresie okołooperacyjnym** ..... 142

Tabela 152. Dane demograficzne pacjentów poddanych zabiegom oraz charakterystyka zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ramach badań *A-LONG, A-LONG Kids i ASPIRE* ..... 142

Tabela 153. Skuteczność hemostatyczna podczas zabiegu i w okresie pooperacyjnym zaraportowana w badaniach *A-LONG, A-LONG Kids, ASPIRE* ..... 143

**Tabela 154. Utrata krwi podczas zabiegu - Elocta stosowana w ramach profilaktyki okołozabiegowej** ..... 143

**Tabela 155. Dawki FVIII stosowane podczas profilaktyki okołozabiegowej - Elocta** ..... 144

**Tabela 156. Immunogenność – Elocta stosowana w ramach profilaktyki okolozabiegowej** ..... 145

Tabela 157. Skuteczność hemostatyczna – Elocta® stosowana w ramach profilaktyki standardowej/ spersonalizowanej oraz leczenia doraźnego ..... 145

**Tabela 158. Roczna częstość krwawień ze względu na etiologię – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 146

**Tabela 159. Liczba krwawień ze względu na etiologię – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 147

**Tabela 160. Liczba krwawień ze względu na lokalizacje – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 147

**Tabela 161. Liczba pacjentów z krwawieniami – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 148

**Tabela 162. Dawka FVIII –Elocta stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 148

**Tabela 163. Zgony—Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 149

**Tabela 164. Utrata pacjentów z badania z powodu AE- Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 149

**Tabela 165. AE ogółem- Elocta stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 149

**Tabela 166. Ciężkie zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 149

**Tabela 167. Poszczególne zdarzenia niepożądane – Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 150

**Tabela 168. Immunogenność- Elocta® stosowana w ramach leczenia doraźnego** ..... 150

**Tabela 169. Średnia zmiana HAEM-A-QoL (SD) od wartości wyjściowej do 28 tygodnia w zależności od grupy terapeutycznej** ..... 150

Tabela 170. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Beriate® profilaktyka standardowa ..... 154

Tabela 171. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Immunate® profilaktyka standardowa ..... 157

Tabela 172. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Immunate® profilaktyka standardowa ..... 161

Tabela 173. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Octanate® profilaktyka standardowa ..... 163

Tabela 176. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® vs Advate® stosowanych w ramach profilaktyki spersonalizowanej ..... 168

Tabela 177. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Advate® profilaktyka spersonalizowana ..... 173

Tabela 174. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa ..... 178

Tabela 175. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Advate® profilaktyka standardowa ..... 184

Tabela 178. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs NovoEight® profilaktyka standardowa ..... 190

Tabela 179. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs NovoEight® profilaktyka standardowa ..... 194

Tabela 180. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® w profilaktyce spersonalizowanej vs Afstyla® w profilaktyce standardowej ..... 200

Tabela 181. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Afstyla® profilaktyka standardowa ..... 204

Tabela 184. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka spersonalizowana ..... 208

Tabela 185. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® vs Elocta® profilaktyka spersonalizowana ..... 212

Tabela 182. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa ..... 216

Tabela 183. Zestawienie danych dla porównania Adynovi® profilaktyka spersonalizowana vs Elocta® profilaktyka standardowa ..... 220

Tabela 186. Charakterystyka i wyniki publikacji – *Brennan 2020* [29] ..... 224

Tabela 187. Charakterystyka i wyniki publikacji – *Simpson 2020*/ Yan 2020 [31, 32] ..... 225

Tabela 188. Charakterystyka pacjentów - *Dunn 2018* ..... 228

Tabela 189. Charakterystyka publikacji– *Aledort 2020 [28]* ..... 233

Tabela 190. Wyniki analizy –*Aledort 2020 [28]* ..... 235

Tabela 191. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Adynovi® ..... 240

Tabela 192. FAERS dla Adynovate [https://www.fda.gov/media/123626/download] ..... 241

Tabela 193. Dane z bazy VigiAccess dotyczące ADRs zgłoszonych dla Adynovi® ..... 241

Tabela 194. Charakterystyka *Integrated Safety Analysis* ..... 243

Tabela 195. Analiza bezpieczeństwa ..... 244

Tabela 196. Ciężkie AE ..... 245

Tabela 197. Immunogenność (*Horling 2017*) ..... 245