

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Afstyla[®] (Ionoctocog α)

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

Wersja 0.95
Kraków 2021

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 0.95 – ostatnia aktualizacja dnia 02 czerwca 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	22
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	26
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	27
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	27
2.2 Ocena bezpieczeństwa	27
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	27
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	28
2.5 Analiza statystyczna.....	28
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 Lonoctocog alfa (Afstyla) – badania bez randomizacji.....	42
5.1 Opis metodyki włączonych badań	42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	49
5.4 Farmakokinetyka (PK)	51
5.5 Skuteczność kliniczna.....	52
5.5.1 Profilaktyka pierwotna	52
5.5.1.1 Epizody krwawień	52
5.5.1.2 Zużycie leku	55
5.5.2 Leczenie doraźne (<i>on demand</i>)	56
5.5.2.1 Epizody krwawień	56

5.5.2.2	Zużycie leku	57
5.5.3	Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia	58
5.6	Podanie okołożabiegowe	59
5.6.1	Bezpieczeństwo	61
5.6.1.1	Zdarzenia niepożądane (AEs)	61
5.6.1.2	Ryzyko powstawania inhibitorów	63
5.6.1.3	Tolerancja wlewu	64
6	Lonococog alfa (Afstyla) vs efmorococog alfa (Elocta) porównanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	66
6.1	Opis metodyki włączonych badań	66
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	68
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	68
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	69
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	70
6.4	Skuteczność kliniczna	72
6.4.1	Epizody krwawień	72
6.4.2	Zużycie leku	75
7	Lonococog alfa (Afstyla) vs efmorococog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat	77
7.1	Zakres analiz porównania pośredniego	77
7.2	Opis metodyki włączonych badań	78
7.3	Charakterystyka włączonej populacji	79
7.3.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	79
7.3.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	80
7.4	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	81
7.5	Farmakokinetyka (PK)	82
7.6	Bezpieczeństwo	84
7.6.1	Zdarzenia niepożądane	84
7.6.2	Ryzyko powstawania inhibitorów	85
7.6.3	Tolerancja wlewu	85
5.1	Wyniki porównania pośredniego	86
7.6.4	Farmakokinetyka (PK)	86

8	Looctocog alfa (Afstyla) vs efmoctocog alfa (Elocta) – proste porównanie w populacji dzieci < 12 lat.....	90
7.7	Opis metodyki włączonych badań	90
7.8	Charakterystyka włączonej populacji.....	92
7.8.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	92
7.8.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	94
8.1	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	96
8.2	Zestawienie wyników oceny dla produktu Afstyla z produktem Elocta	98
7.8.3	Farmakokinetyka (PK).....	98
7.8.4	Zużycie leku	99
7.8.5	Roczna częstość występowania krwawień (ABR).....	100
7.8.6	Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia	101
7.8.7	Bezpieczeństwo.....	102
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	103
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	105
10	Badania w toku	107
11	Wyniki	108
12	Dyskusja	118
13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	126
14	Wnioski końcowe	129
15	Załączniki.....	130
15.1	Looctocog alfa (Afstyla) vs efmoctocog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat – alternatywne dane z badania <i>Powell 2012</i> – efmoctocog alfa w dawkowaniu 65 IU/kg	130
15.1.1	Ocena farmakokinetyki (PK)	130
15.1.2	AEs ogółem	134
15.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	135
15.2.1	Skala NICE	135
15.2.2	Skala NOS.....	135
15.2.3	Skala AMSTAR 2	138
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	145
15.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	147

15.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 149	
15.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	152
15.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	152
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	153
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	155
15.9.1	Stasyshyn 2017	155
15.9.2	Mahlangu 2016	158
15.9.3	Klamroth 2016	162
15.9.4	Olivieri 2020.....	164
15.9.5	Simpson 2020, Yan 2020.....	166
15.9.6	Powell 2012	168
15.9.7	Pouplard 2020.....	170
15.9.8	A-LONG (Mahlangu 2014).....	171
15.9.9	Kids A-LONG (Young 2015).....	172
15.9.10	ASPIRE (Nolan 2016, Nolan 2020, Mahlangu 2016a).....	174
15.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	177
	Spis Tabel	178
	Spis Wykresów	182
	Piśmiennictwo	183

Wykaz skrótów

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

IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (od ang. <i>Interquartile Range</i>)
IR	Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental Recovery</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
IVR	Odzysk przyrostowy <i>in vivo</i> (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i>)
j.B./ml	Jednostka Bethesda w mililitrze
Joint ABR	Roczna częstość krwawień do stawów (z ang. <i>Annualized Bleeding Rate to Joint</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRT	Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MTPs	Pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. <i>Minimally Treated Patients</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
pdFVIII	Osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Plasma Derived Factor VIII</i>)
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PK	Farmakokinetyka (z ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTPs	Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
PUPs	Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. <i>Previously Untreated Patients</i>)

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa (Afstyła®, rFVIII-SC), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi), w związku z oceną zasadności jego refundacji w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny leku Afstyła.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) bez względu na wiek,
 - ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$, $\leq 0,01$ IU/ml, ≤ 1 IU/dl)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyła (rFVIII-SC), dawkowanie zgodne z *ChPL Afstyła 2020*, leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne (*on demand*), leczenie okołozabiegowe
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia krwi VIII o przedłużonym działaniu: efmoroctocog alfa, produkt Elocta (rFVIII-Fc), dawkowanie zgodne z *ChPL Elocta 2021*
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwawień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia
 - Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania)
 - Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – C_{max} , odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu –

AUC, okres półtrwania – $t_{1/2}$, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – V_{ss} , średni czas obecności leku – MRT)

- Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (*serious*), poważne (*severe*), związane z leczeniem (*treatment-related*), prowadzące do zakończenia leczenia, zgony, tolerancja wlewu, immunogenność
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - Badania z randomizacją (RCT), w formie pełnotekstowej
 - Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, *post-marketingowe*, badania w rzeczywistej praktyce klinicznej, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd., w formie pełnotekstowej
 - W przypadku porównania ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej kolejności włączano badania z grupą kontrolną z komparatorem lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję, dopiero w przypadku ich braku decydowano się na proste zestawienie wyników badań jednoramiennych
 - Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła w populacji chorych na HA lub długodziałające produkty rFVIII z prezentacją wyników dla lonoctocogu alfa oraz efmorococogu alfa (rFVIII-Fc, produkt Elocta)

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al-Salama 2017* i *Graf 2020*. W przeglądach potwierdzono skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu *Al-Salama 2017* wnioskują, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku. Natomiast w PS *Graf 2020* uzyskane dane wskazują, że długodziałające produkty rFVIII dostarczają adekwatną ochronę przed krwawieniami, przy jednoczesnym podobnym zużyciu u chorych na HA.

Ogółem, zidentyfikowano dwa badania eksperymentalne (jednoramienne próby będące badaniami rejestracyjnymi produktu Afstyła) oceniające lonoctocog alfa w populacji chorych na ciężką postać HA – *Stasyshyn 2017*, prowadzoną w grupie dzieci poniżej 12 roku życia, i *Mahlangu 2016*, oceniającą lek w grupie chorych w wieku od 12 do 65 lat. Dodatkowo odnaleziono publikację *Klamroth 2016*, która przedstawiała analizę stanowiącą pierwszą część badania *Mahlangu 2016* i oceniała parametry farmakokinetyczne u 27 dorosłych chorych po podaniu pojedynczej dawki produktu Advate, a

następnie Afstyła (w dawkach 50 IU/kg). Uwzględniono również 2 badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: w populacji niemieckiej opisane w publikacji *Olivieri 2020* oraz w populacji amerykańskiej opisane w publikacjach *Simpson 2020* oraz *Yan 2020*, umożliwiające porównanie z innym lekiem o przedłużonym działaniu – efmoctocogiem alfa (Elocta). Celem szerszego porównania obu leków przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie ich farmakokinetyki przez wspólny komparator – produkt Advate, wykorzystując dane z publikacji *Klamroth 2016*, a po stronie Elocta (50 IU/kg) dane z badania *A-LONG (Mahlangu 2014)*. Zidentyfikowano oraz opisano również wariant, gdzie po stronie leku Elocta uwzględniono badanie *Powell 2012* z wyższymi dawkami (65 IU/kg). Dodatkowo poszerzono porównawczą ocenę obu leków w populacji dzieci < 12 lat (analizę wykonano celem uzupełnienia wyników przedstawionych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie populacja dzieci < 12 lat nie była licznie reprezentowana – około 8%, lub nieobecna w porównaniu pośrednim farmakokinetyki) i polegała na zestawieniu wyników badania *Stasyshyn 2017* z wynikami badań dla leku Elocta, prowadzonymi w analogicznej populacji – badanie *Kids A-LONG (Young 2015)*, jego faza wydłużona *ASPIRE* (publikacje *Nolan 2016*, *Nolan 2020* oraz *Mahlangu 2016a*) oraz badanie *Pouplard 2020*.

Lonococog alfa (Afstyła) – badania bez randomizacji

Odnaleziono dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo lonococogu alfa – badanie *Stasyshyn 2017* prowadzone w populacji dzieci < 12 roku życia i *Mahlangu 2016* prowadzone w populacji młodzieży ≥ 12 roku życia i osób dorosłych (do 65 roku życia). W badaniach ocenie poddano

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

Farmakokinetyka

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

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

- czasu obecności w organizmie (MRT): 12,4 i 12,3 h.

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

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa produktu Afstyła zaobserwowano, że:

- TEAEs ogółem wystąpiły u 76% dzieci i 65% populacji mieszanej (większość z nich była łagodna);

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

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

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

lekarzy i pacjentów 99% wlewów nie towarzyszyło wystąpienie reakcji niepożądanych w obydwu badaniach, żadna z raportowanych reakcji niepożądanych nie była poważna (*severe*). W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

Lonococog alfa (Afstyla) vs efmorococog alfa (Elocta) porównanie w rzeczywistej praktyce klinicznej

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania oceniające profilaktyczne stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII) u chorych na hemofilię A (HA) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech (publikacja *Olivieri 2020*) i w USA (publikacje *Simpson 2020* i *Yan 2020*). W badaniach oceniano różne produkty rFVIII, ale na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki dotyczące produktów o wydłużonym okresie półtrwania: Afstyla® (rFVIII-SC) i Elocta® (rFVIII-Fc). Badania prowadzono w ośrodkach leczenia hemofilii, a dane zbierano w sposób retrospektywny z rekordów medycznych poszczególnych pacjentów. Nie zastosowano szczegółowych kryteriów selekcji – włączano mężczyzn w dowolnym wieku (dzieci < 12 lat, nastolatki i dorośli), chorych na hemofilię A (ciężka hemofilia obecna u 30,0%-42,6% chorych w badaniu *Olivieri 2020* i 82,5%-87,5% w *Simpson 2020* i *Yan 2020*), leczonych rFVIII w ramach profilaktyki przez przynajmniej 8 tygodni. W badaniach przeważającą większość (87,5% w *Simpson 2020* i *Yan 2020* i ponad 95% w *Olivieri 2020*) stanowili chorzy w wieku ≥ 12 lat. Średnia wieku ocenianych pacjentów wynosiła około 30 lat.

W badaniach w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano częstość epizodów krwawień [ABR] (w *Olivieri 2020* również krwawień spontanicznych, AsBR) oraz zużycie leku.

Średnie wartości ABR w badaniu *Olivieri 2020* wyniosły 0,3 i 0,8 odpowiednio w grupach rFVIII-SC i rFVIII-Fc, natomiast w *Yan 2020* wartości te wyniosły odpowiednio 2,5 i 2,8. Obliczony stosunek częstości ABR (*rate ratio*) pomiędzy grupami rFVIII-SC a rFVIII-Fc wyniósł w badaniu *Olivieri 2020* – 0,375 (95% CI: 0,114; 1,235), a w *Yan 2020* – 0,893 (95% CI: 0,656; 1,215). Wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza stosunku ABR wyniosła 0,85 (95% CI: 0,63; 1,14), $p = 0,2704$. Wynik nie był istotny statystycznie.

W publikacji *Simpson 2020* podano również wyniki ABR u chorych z ciężką postacią HA w podgrupach z dawkowaniem leku 2x/tydzień (22 chorych w grupie rFVIII-SC i 12 chorych w grupie rFVIII-Fc) i 3x/tydzień (odpowiednio 10 i 9 chorych). Mediany i wartości średnie były mniejsze u chorych leczonych rFVIII-SC niż rFVIII-Fc, ale różnice nie były istotne statystycznie: stosunek częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,045 (95% CI: 0,648; 1,688) u chorych otrzymujących lek 2x/tydzień i 1,000 (95% CI: 0,592; 1,689) u chorych leczonych 3x/tydzień.

Brak krwawień w okresie średniorocznym (ABR = 0) w badaniu *Olivieri 2020* uzyskało 75,0% chorych leczonych rFVIII-SC i 65,0% leczonych rFVIII-Fc: RB = 1,15 (95% CI: 0,73; 1,82); $p = 0,5406$, a w *Yan 2020* odpowiednio 28,6% i 24,2%: RB = 1,18 (95% CI: 0,53; 2,62); $p = 0,6869$ – wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania ABR = 0 wyniosła RR = 1,17 (95% CI: 0,75; 1,82), $p = 0,4991$. Wynik nie był istotny statystycznie.

Średnia AsBR u chorych leczonych rFVIII-SC wyniosła 0,1 w porównaniu do 0,4 u chorych

leczonych rFVIII-Fc (*Olivieri 2020*). Obliczony stosunek częstości AsBR pomiędzy grupami wyniósł 0,250 (95% CI: 0,034; 1,857), nieistotny statystycznie.

Brak krwawień spontanicznych w okresie średniorocznym (AsBR = 0) uzyskało 91,7% chorych leczonych rFVIII-SC i 85,0% pacjentów leczonych rFVIII-Fc. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania AsBR = 0 w grupie rFVIII-SC w porównaniu do rFVIII-Fc wyniosło 1,08 (95% CI: 0,84; 1,39) i nie było istotne statystycznie, $p = 0,5554$.

W obydwu badaniach **zużycie rFVIII-SC było liczbowo mniejsze w porównaniu do zużycia rFVIII-Fc**. W badaniu *Olivieri 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 83,2 IU/kg/tydzień, a średnie zużycie rFVIII-Fc 97,2 IU/kg/tydzień, obliczona różnica średnich równa -14,0. Natomiast w badaniu *Yan 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 90,1 (SD: 32,9) IU/kg/tydzień, a zużycie rFVIII-Fc 107,8 (SD: 39,4). Obliczona różnica średnich (dla danych z *Yan 2020*) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść rFVIII-SC: **-17,70 IU/kg/tydzień (95% CI: -35,01; -0,39)**.

Lonococog alfa (Afstyla) vs efmoroctocog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat

W ramach porównania pośredniego leków Afstyla (*Klamroth 2016*) oraz Elocta (*A-LONG* – publikacja *Mahlangu 2014*) zestawiono wyniki oceny farmakokinetyki wykorzystując porównanie z lekiem Advate w każdym z tych badań jako wspólną referencję. W obu badaniach oceniano farmakokinetykę po sekwencyjnym podaniu 50 IU/kg leku Advate oraz, po 4 dniach wymywania, leków Afstyla lub Elocta (oba również w dawce 50 IU/kg). Populacja w której oceniano farmakokinetykę liczyła 27 chorych w próbie *Klamroth 2016* oraz 28 w badaniu *A-LONG*.

W obu badaniach, w ocenie farmakokinetyki uwzględniono osoby płci męskiej w wieku przynajmniej 12 lat, z ciężką hemofilią typu A, którzy otrzymywali wcześniej preparaty VIII czynnika krzepnięcia krwi. Obliczenia porównania pośredniego przeprowadzono w dwóch wariantach, wykorzystując po stronie leku Afstyla dane nieskorygowane względem wartości wyjściowych, oraz dane korygowane.

Farmakokinetyka

Ogółem, w większości ocenianych parametrów, produkty Afstyla oraz Elocta charakteryzowały się podobnym profilem farmakokinetycznym. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości **odzyku przyrostowego (IR)**: stosunek średnich geometrycznych wartości tego parametru był podobny w przypadku obu leków, zarówno przy wykorzystaniu po stronie leku Afstyla danych nieskorygowanych, GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,15), jak i danych skorygowanych względem wartości wyjściowej: GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,16). W przypadku obu leków obserwowano również podobny **klirens (CL)**: GMR = 1,12 (95% CI: 0,85; 1,47) w analizie na podstawie danych nieskorygowanych, oraz 1,07 (95% CI: 0,81; 1,42) w analizie na podstawie danych skorygowanych, a także podobną wartość parametru określającego **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss})** – GMR wyniosło odpowiednio dla analiz z wykorzystaniem nieskorygowanych oraz skorygowanych danych po stronie Afstyli 0,91 (95% CI: 0,79; 1,06) oraz 0,93 (95% CI: 0,80; 1,08). Natomiast w przypadku wykorzystania po stronie leku Afstyla nieskorygowanych względem wartości wyjściowych danych, stosunek **średniego czasu półtrwania ($t_{1/2}$)** obu leków wyniósł w tej analizie 0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), a stosunek **średniego czasu pozostawania leku w organizmie (MRT)** wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99). Istotności statystycznej wyników nie

obserwowano jednak, gdy po stronie leku Afstyła wykorzystano dane skorygowane o wartości wyjściowe: GMR = 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) dla oceny czasu półtrwania oraz GMR = 0,85 (95% CI: 0,67; 1,06) dla oceny MRT.

Lonococog alfa (Afstyła) vs efmorococog alfa (Elocta) – proste porównanie pośrednie w populacji dzieci < 12 lat

W zestawieniu wyników oceny produktów Afstyła oraz Elocta, po stronie leku Afstyła wykorzystano dane z badania *Stasyshyn 2017*, natomiast po stronie leku Elocta dane z badań *Kids A-LONG*, *ASPIRE* oraz *Pouplard 2020*.

Badanie *Kids A-LONG* było dużą, wielośrodową próbą kliniczną bez grupy kontrolnej, obejmującą łącznie 71 pacjentów w wieku < 12 roku życia, w ramach której oceniono zarówno farmakokinetykę produktu Elocta (w podgrupie 60 chorych), jak i skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo leczenia tym produktem. Choczy uczestniczący w tym badaniu mogli następnie kontynuować leczenie w ramach fazy wydłużonej badania – próby *ASPIRE* (wstępne wyniki w publikacji *Nolan 2016*, końcowe w publikacji *Nolan 2020*), która obejmowała również pacjentów z badania *A-LONG* (chorzy ≥ 12 lat, nie uwzględnieni w niniejszym zestawieniu).

Badanie *Pouplard 2020* było dużo mniejszą próbą i uwzględniono w nim 24 osoby w wieku ≤ 12 lat. Badanie to było próbą obserwacyjną obserwacyjnymi i uwzględniono w nim również dodatkowo grupę starszych pacjentów (> 12 lat), którzy nie zostali opisani w niniejszym zestawieniu. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Pouplard 2020* wyróżniono podgrupę pediatryczną obejmującą chorych w wieku 12 lat, co stanowi pewne ograniczenie, gdyż zarówno w badaniu *Kids A-LONG*, jak i w badaniu *Stasyshyn 2017* po stronie leku Afstyła, grupy pediatryczne

obejmowały pacjentów < 12 roku życia. Próby *Pouplard 2020* prezentowała wyniki w ograniczonym zakresie – oceniono jedynie farmakokinetykę pojedynczego podania leku Elocta.

Farmakokinetyka

W podgrupie młodszych pacjentów (0-6 lat) obserwowano podobne wartości **odzysku przyrostowego IR** w przypadku obu leków (średnie 1,60 vs 1,92, Afstyła vs Elocta). Przy podobnej wartości współczynnika zmienności obserwowany nieco wyższy **czas półtrwania leku** Elocta (o około 3 godziny, 10,4 vs 12,67) oraz wyższy **średni czas obecności leku w organizmie** (12,4 godzin vs 17,24 godzin). Dla leku Afstyła odnotowano nieco wyższy **klirens**: 5,07 vs 3,60 ml/(h×kg) oraz większą **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym**: 71,0 vs 58,6 ml/kg.

Podobne trendy obserwowano w grupie starszych dzieci (6 do < 12 lat), ale w przypadku tej grupy konsekwentnie obserwowano wyższe współczynniki zmienności dla parametrów ocenianych w badaniu *Kids A-LONG*, co może wskazywać na większą heterogeniczność uwzględnionej populacji. Ogółem, zarówno **odzysk przyrostowy** (1,66 vs 2,44 [(IU/dl)/(IU/kg)]), jak i **czas półtrwania** (10,2 vs 14,88 godzin) oraz **MRT** (12,3 vs 20,90 godzin) były niższe po stronie leku Afstyła. Obserwowano także wyższy **klirens** w przypadku Afstyli (4,63 vs 2,78 [ml/(h×kg)]) oraz większą **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym**: 67,1 vs 52,13 ml/kg.

Skuteczność kliniczna

W leczeniu profilaktycznym lek Afstyła cechował się najniższym **zużyciem** – mediana rocznego zużycia tego preparatu wyniosła 4109,00 IU/kg, w porównaniu do 4581,72 IU/kg dla leku Elocta w badaniu *Kids A-LONG*, oraz 4940,00

IU/kg w badaniu *ASPIRE*. W przypadku leczenia doraźnego również odnotowano widocznie mniejsze zużycie leku Afstyła: mediana przeciętnej dawki Afstyli wynosiła 27,3 IU/kg, vs 49,69 IU/kg w przypadku leku Elocta, natomiast mediana skumulowanej dawki potrzebnej do zatrzymania krwawienia wynosiła 27,6 IU/kg dla leku Afstyła, oraz 52-54 IU/kg w przypadku leku Elocta.

W próbie *Stasyshyn 2017* mediana **rocznej częstości krwawień** u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok. Wyniki te były wyższe niż analogiczne wyniki badań leku Elocta: 1,96 w populacji ogólnej dzieci < 12 lat; konsekwentnie, mediany ABR były również niższe dla leku Elocta w podgrupach młodszych i starszych dzieci. Wynik ten potwierdzono również w badaniu *ASPIRE*, gdzie mediana ABR u młodszych (< 6 lat) pacjentów wynosiła 1,20, natomiast u starszych (od 6 do < 12 lat) 1,60. Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania spontanicznych krwawień była bardzo niska i zbliżona w przypadku obu preparatów (mediana 0 dla większości wyników), co świadczy o tym, że wysoki wyniki ogólnej liczby epizodów krwawień wynika głównie z krwawień pourazowych (częstszych w starszej populacji dzieci, co odzwierciedlają prezentowane wyniki).

Zarówno w przypadku leku Afstyła, jak i leku Elocta, większość krwawień ustępowała już po podaniu 1 wlewu, ale dla leku Afstyła **odsetki krwawień ustępujących już po 1 wlewie** były wyraźnie wyższe niż dla produktu Elocta: 85,9% vs 75,8%-81,4%. W przypadku obu leków, podanie 2 dawek wystarczało do zatrzymania większość krwawień (> 93%).

Bezpieczeństwo

Zarówno w przypadku leku Afstyła, jak i leku Elocta podczas leczenia nie odnotowano chorych, którzy wytworzyliby inhibitory czynnika VIII krzepnięcia krwi. Zdarzenia niepożądane stwierdzano u większości chorych poddanych leczeniu, ale ogółem odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był niższy w przypadku leku Afstyła: 76,2% vs 85,5% w badaniu *Kids-A-LONG*, vs 90,2% w badaniu *ASPIRE*. Z kolei, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u nieco większego odsetka pacjentów otrzymujących lek Afstyła, w porównaniu z wynikami badania *Kids A-LONG*: 10,7% vs 7,2%. Przypadki odnotowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i występowały u pojedynczych chorych, otrzymujących oba zestawiane leki.

Wnioski

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

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną lonoctocogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci, nastolatków i dorosłych chorych na

ciężką postacią hemofilii A. Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, z niskim ryzykiem pojawienia się inhibitorów. Lek Afstyla charakteryzował się podobną kontrolą krwawień i bezpieczeństwem oraz profilem farmakokinetycznym co lek Elocta – obserwowano nieco dłuższy okres półtrwania leku Elocta, ale zużycie leku Afstyla było niższe, zarówno w przypadku zastosowania profilaktycznego, jak również doraźnego. Wnioski te zostały potwierdzone w porównawczych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwzględnienie leku Afstyla w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne w pełnym zakresie rejestracyjnym (w populacji dzieci oraz dorosłych) umożliwi dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii ciężkiej hemofilii A, która pozwala na długotrwałą kontrolę krwawień przy zastosowaniu mniejszych dawek leku czynnika VIII.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa (Afstyla®, rFVIII-SC), rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi), w związku z oceną zasadności jego refundacji w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17.05.2021 r., konferencje z lat 2016-2021), celem potwierdzenia trafności wyszukiwania:

- *Academy of Managed Care Pharmacy Nexus* – z lat 2016-2020,
- *AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting* – z lat 2016-2021,
- *World Federation of Hemophilia World Congress* – z lat 2016 i 2018,
- *Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis* – z lat 2018-2020,
- *XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting* – z lat 2016 i 2018.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategia umożliwiła również wyszukanie badań dla zdefiniowanego komparatora – preparatu efmo-roctocog alfa (Elocta).

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

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

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog[all]
2	CSL627[all]
3	rFVIII-SC[all]
4	rVIII-SingleChain[all]
5	afstyła[tw]
6	"single chain" AND (recombinant AND (FVIII OR factor VIII))
7	"single chain" AND (rVIII OR rFVIII)
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	efmoroctocog[all]
10	eloctate[all]
11	elocta[all]
12	rFVIII-Fc[all]
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#8 OR #13

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

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog AND [embase]/lim
2	csl627 AND [embase]/lim
3	'rfviii sc' AND [embase]/lim
4	'rviii singlechain' AND [embase]/lim
5	afstyła AND [embase]/lim
6	'single chain' AND recombinant AND (fviii OR (factor AND viii)) AND [embase]/lim
7	'single chain' AND (rviii OR rfviii) AND [embase]/lim
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	efmoroctocog AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
10	eloctate AND [embase]/lim
11	elocta AND [embase]/lim
12	'rfviii fc' AND [embase]/lim
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#8 OR #13

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

Nr	Kwerendy
1	lonoctocog
2	csl627
3	"rfviii-sc"
4	"rviii-singlechain"
5	afstyła
6	"single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))
7	"single chain" and (rVIII or rFVIII)
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	efmorococog
10	eloctate
11	elocta
12	"rfviii fc"
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#8 OR #13

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 maja 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Afstyla APD 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<u>Jednostka chorobowa</u>	• Hemofilia B (HB)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) bez względu na wiek <p><u>Ciężkość choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężka postać choroby, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$, $\leq 0,01$ IU/ml, ≤ 1 IU/dl) Dopuszczano badania, w których włączano chorych o różnym stopniu nasilenia choroby, pod warunkiem, że przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych z ciężką postacią choroby 	<ul style="list-style-type: none"> Mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HA Umiarkowana (FVIII:C $>2\%$, $>0,02$ IU/ml, >2 IU/dl) lub łagodna postać HA (FVIII:C $>5\%$, $>0,05$ IU/ml, >5 IU/dl) lub brak zdefiniowanej ciężkości choroby Nieciężka postać HA (<i>non-severe</i>) Brak możliwości zdefiniowania nasilenia choroby HA o różnym nasileniu, bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na ciężką postać HA
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Lonococog alfa, produkt leczniczy Afstyla (rFVIII-SC), dawkowanie zgodne z <i>ChPL Afstyla 2020</i> Leczenie profilaktyczne, leczenie dorażne (<i>on demand</i>), leczenie okołożabiegowe 	<ul style="list-style-type: none"> Badania oceniające niską dawkę leku (<i>low dose</i>)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia krwi VIII o przedłużonym działaniu: efmoroctocog alfa, produkt Elocta (rFVIII-Fc), dawkowanie zgodne z <i>ChPL Elocta 2021</i> 	<ul style="list-style-type: none"> rFVIII o standardowym czasie działania Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi VIII (pdFVIII) Badania oceniające rFVIII bez podanej nazwy handlowej leku, bez możliwości identyfikacji preparatu Badania oceniające kilka rFVIII lub rFVIII i pdFVIII, bez przedstawionych wyników oddzielnie dla każdego leku Badania oceniające niską dawkę leku (<i>low dose</i>) Badania oceniające wyłącznie leczenie dorażne lub okołożabiegowe (bez oceny profilaktyki) – dotyczy komparatora
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwawień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania) Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – C_{max}, odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – $t_{1/2}$, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – V_{ss}, średni czas obecności leku – MRT) 	<ul style="list-style-type: none"> Badania dla komparatorów: oceniające punkty końcowe nie prezentowane w badaniach dla produktu Afstyla, warunkiem włączenia była obecność punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki/farmakodynamiki

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (<i>serious</i>), poważne (<i>severe</i>), związane z leczeniem (<i>treatment-related</i>), prowadzące do zakończenia leczenia, zgony, tolerancja wlewu, immunogenność 	
	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją (RCT), w formie pełnotekstowej Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, <i>post-marketingowe</i>, badania w rzeczywistej praktyce klinicznej, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd., w formie pełnotekstowej W przypadku porównania ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej kolejności włączano badania z grupa kontrolną z komparatorem lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję, dopiero w przypadku ich braku zdecydowano się na proste zestawienie wyników badań jednoramiennych 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej
	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyla w populacji chorych na HA lub długodziałające produkty rFVIII z prezentacją wyników dla lonoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa (rFVIII-Fc, produkt Elocta) 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające inne rFVIII lub pdFVIII

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2020*).

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

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa zidentyfikowano 693 rekordy – 164 w Pubmed, 504 w Embase i 25 w Cochrane. Do analizy w pełnym tekście włączono 6 publikacji, wśród których odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (PS) oceniające lonoctocog alfa (rFVIII-SC, produkt Afstyła), u pacjentów chorych na ciężką hemofilię A – *Al-Salama 2017* i *Graf 2020*.

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

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

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Al-Salama 2017</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Graf 2020</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Jakość metodologiczną włączonych PS bez metaanalizy oceniono na krytycznie niską ze względu na brak informacji o protokole określającym metodologię przeprowadzenia przeglądu jak i wykonaniu selekcji przez minimum 2 analityków. Ponadto nie dostarczono listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienia ich wykluczenia.

Schemat PICO, na podstawie którego autorzy przeglądu *Al-Salama 2017* wykonali wyszukiwanie systematyczne publikacji, uwzględniając populację chorych na hemofilię A, leczenie lonoctocogiem alfa (rFVIII-SC, produkt Afstyla®) oraz punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania tego leku. W PS *Graf 2020* oceniano ogółem długodziałające produkty rFVIII, wśród których były lonoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc, produkt Elocta®).

Autorzy przeglądów przeszukali odpowiednie bazy danych z ostatnich kilkudziesięciu lat, od 1946 roku do daty przeprowadzania danego wyszukiwania. W obydwu przeglądach poszukiwano publikacji wyłącznie w języku angielskim.

Ostatecznie do przeglądu *Al-Salama 2017* włączono dwa kluczowe dla oceny produktu Afstyla badania – *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*, w których wykonano ocenę parametrów farmakokinetycznych (PK, z ang. *pharmacokinetics*) oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa stosowanego w schematach leczenia profilaktycznego, doraźnego, a w próbie *Mahlangu 2016* dodatkowo w podaniu okołozabiegowym. Badania przeprowadzono w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (*Stasyshyn 2017*) oraz młodzieży i dorosłych w wieku od 12 do 65 lat (*Mahlangu 2016*), chorych na ciężką postać hemofilii A, u których aktywność czynnika VIII wyniosła < 1% normy. W ramach oceny bezpieczeństwa autorzy badań wzięli pod uwagę immunogenność leku, występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz tolerancję wlewu. Ponadto włączono badanie *Klamroth 2016* w którym oceniano profil farmakokinetyczny lonoctocogu alfa w porównaniu do octocogu alfa u dorosłych chorych na ciężką postać HA (badanie to stanowiło pierwszy etap do badania *Mahlangu 2016*). Z kolei do przeglądu *Graf 2020* włączono pięć badań oceniających profilaktyczne stosowanie długodziałających rFVIII u chorych z ciężką hemofilią A, w wieku przynajmniej 12 lat. Spośród nich lonoctocog alfa oceniano tylko w badaniu *Mahlangu 2016*, a efmoroctocog alfa w badaniu *A-LONG (Mahlangu 2014)* – obydwa włączono do niniejszego raportu. W badaniach oceniano częstość krwawień oraz zużycie leków.

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdzają poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. W obydwu przeglądach nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.

Charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do oceny efektywności klinicznej AAT zamieszczono w poniższej tabeli.

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

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

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki					Wnioski
		Bardzo dobra lub dobra (wśród wszystkich epizodów)	92,3%	92,4%	92,2%	96,3%	100,0%	94,0%
		umiarkowana (wśród wszystkich epizodów)	6,1%	5,4%	7,8%	3,5%	0%	5,6%
		Bardzo dobra lub dobra (wśród epizodów ocenianych przez badaczy)	93,8%	94,5%	92,2%	96,3%	100,0%	94,0%
		umiarkowana (wśród epizodów ocenianych przez badaczy)	6,2%	3,8%	7,8%	3,5%	0%	5,6%
		1 wlew	80,9%	82,7%	76,7%	85,9%	99,2%	77,7%
		2 wlewy	12,6%	12,0%	14,0%	9,8%	0%	15,8%
		≥ 3 wlewy	6,5%	5,3%	9,3%	4,3%	0,8%	6,5%
		Mediana całkowitej dawki / wlew / epizod krwawienia [IU/kg]	31,7	30	31	27,3	25,9	30,0
		Mediana całkowitej dawki / epizod krwawienia [IU/kg]	34,7	–	–	27,6	25,9	37,0
<p>Skuteczność w zapobieganiu lub redukcji liczby epizodów krwawienia u dzieci < 12 lat:</p> <p>[Na podstawie <i>Stasyshyn 2017</i>, <i>Mahlangu 2016</i> i badania w toku (NCT02172950) oraz ulotki dla pacjenta produktu Afstyła]</p> <p>Schemat leczenia profilaktycznego w grupie wiekowej 0 do < 12 lat wyglądał następująco: co drugi dzień (n = 3), 3 razy w tyg. (n = 24), 2 razy w tyg. (n = 43), inne schematy (n = 10).</p> <p>Wśród wszystkich schematów leczenia profilaktycznego, mediana dawki/pacjenta wyniosła 342 IU/kg w miesiącu i 4109 IU/kg w roku.</p>								
		Parametr	Dzieci i dorośli, wiek ≥12 lat			Dzieci, wiek 0 do <12 lat		

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki				Wnioski
			Leczenie do- raźne N = 27	Leczenie pro- filaktyczne N = 146	Leczenie do- raźne N = 3	Leczenie pro- filaktyczne N = 80	
			% pacjentów bez epizodów krwawień	3,7%	43,2%	0%	26,3%
			AsBR, mediana	11,73	0	31,76	0
			ABR (wszystkie rodzaje krwawień), mediana	19,64	1,14	78,56	3,69
			ABR dla krwawień w wyniku urazów, mediana	3,12	0	35,12	1,97
Bezpieczeństwo:							
<ul style="list-style-type: none"> Lek był dobrze tolerowany W obu badaniach (<i>Stasyshyn 2017, Mahlangu 2016</i>) u 65% do 76% pacjentów (dzieci oraz dorośli) odnotowano w czasie leczenia AEs (TEAEs), większość z nich oceniono jako niezwiązane z ocenianym lekiem, stopnia łagodnego lub umiarkowanego, Najczęściej występujące AEs: 							
(dotyczy % chorych z badania <i>Mahlangu 2016</i>)							
<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 10,3% Ból stawów: 9,8% Ból głowy: 6,9% (dotyczy chorych z badania <i>Stasyshyn 2017</i>) kaszel: brak danych kwantytatywnych AEs związane z ocenianym lekiem (TRAEs) wystąpiły u 7,5% w populacji mieszanej dzieci i dorosłych w badaniu <i>Mahlangu 2016</i> i u 1,2 % dzieci w badaniu <i>Stasyshyn 2017</i>, <ul style="list-style-type: none"> u > 5% pacjentów w całej populacji bezpieczeństwa (ChPL Afstyła): nadwrażliwość (1,6%) i zawroty głowy (0,8%) Profil AEs nie różnił się w zależności od wieku pacjentów (dzieci, młodzież, dorośli) 							

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Graf 2020</p> <p>Ocena skuteczności (epizody krwawień) i zużycia długodziałających produktów rFVIII w leczeniu</p>	<p>Przeszukane bazy danych: EMBAS, i PubMed: od 1966 (PubMed) lub 1968 (EMBASE) do daty ukazania się przeglądu.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 04.12.2019.</p>	<p>Włączono 5 badań (we wszystkich oceniano tylko chorych z ciężką HA): Afstyla® (<i>Mahlangu 2016</i>), Elocta® (<i>Mahlangu 2014</i>, badanie <i>A-LONG</i>), pozostałe badania dotyczyły interwencji nie ocenianej w niniejszym raporcie (Adynovate®, Esperoct®, Jivi®).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Spośród 3 badań (<i>Mahlangu 2016</i>, <i>Stasyshyn 2017</i> i faza wydłużona obu badań) tylko 1 dziecko przerwało leczenie z powodu bólu stawów biodrowych (nie związane z leczeniem) • SAEs zgłaszane w czasie leczenia wystąpiły u 4% i 10,7% chorych w odpowiednio badaniu <i>Mahlangu 2016</i> i <i>Stasyshyn 2017</i>, w tym związane z leczeniem u 0,6% (1 przypadek nadwrażliwości) i 0% w obu badaniach • W wydłużonej fazie badań <i>Mahlangu 2016</i> i <i>Stasyshyn 2017</i> u około 3% pacjentów raportowano SAEs, żadne nie było związane z leczeniem (dane okresowe na dzień 29.03.2015) • Nie odnotowano zgonów <p>Immunogenność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U żadnego pacjenta z dwóch badań (<i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>) nie zidentyfikowano przeciwciał (inhibitorów) przeciwko rFVIII. U 1 chorego z grupy leczenia profilaktycznego niepoprawnie zareportowano wynik testu miana inhibitora rFVIII, który w rzeczywistości wyniósł 3,46 BU mL⁻¹. Po pływie około 3 mies. leczenia profilaktycznego wynik testu na obecność inhibitora wyszedł negatywny i taki utrzymał się do końca badania. • U żadnego pacjenta nie zidentyfikowano przeciwciał przeciwko CHO • U 10/84 dzieci (11,9%) zidentyfikowano ADAs, u 3 z nich na koniec badania wynik testu na ich obecność był negatywny • Brak AEs związanych z wytworzeniem ADAs • W fazie wydłużonej nie odnotowano nowych wystąpień ADAs <p>Mediana ABR: 1,14 (IQR: 0,00-4,30) u chorych leczonych rFVIII-SC 2 lub 3 x/tydzień (<i>Mahlangu 2016</i>); 1,6 (IQR: 0,0-4,7) u chorych leczonych rFVIII-Fc 2 x/tydzień a następnie 2 lub 3 x/tydzień (<i>A-LONG</i>).</p> <p>Średnie ABR: 3,32 (SD: 5,34) dla rFVIII-SC (<i>Mahlangu 2016</i>).</p> <p>Mediana AsBR: 0,0 (IQR: 0,00-2,66) dla rFVIII-SC (<i>Mahlangu 2016</i>); 0,0 (IQR: 0,0-2,0) dla rFVIII-Fc (<i>A-LONG</i>).</p> <p>Średnie AsBR: 2,33 (SD: 5,047) dla rFVIII-SC (<i>Mahlangu 2016</i>).</p>	<p>Głównym ograniczeniem PS było zróżnicowanie metodyki badań, ponadto nie wszystkie raportowały poszukiwane punkty końcowe, co ograniczało jakość dostępnych danych. W PS zidentyfikowano wszystkie</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>profilaktycznym chorych na hemofilię A.</p> <p>Autorzy podali informacje o potencjalnych źródłach konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: CSL Behring LLC, King of Prussia, PA, USA</p>	<p>Kryteria językowe: włączano publikacje w j. angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie profilaktyczne długodziałającymi rFVIII. • <u>Oceniana populacja</u>: chory na umiarkowaną lub ciężką postać hemofilii A (aktywność FVIII \leq 2% normy), w wieku \geq 12 lat, wcześniej leczeni (PTPs). • <u>Rodzaj badań</u>: badania III fazy. • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska. 	<p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p>Mediana AjBR: 0,0 (IQR: 0,0-1,7) dla rFVIII-Fc (A-LONG).</p> <p>Zużycie: porównywalne dla wszystkich długodziałających produktów. Mediana rocznego zużycia rFVIII-SC 4282,9 IU/kg, a średnie roczne zużycie rFVIII-SC 4472,5 IU/kg (<i>Mahlangu 2016</i>). Średnia i mediana tygodniowego profilaktycznego zużycia rFVIII-Fc wyniosły odpowiednio 77,9 i 85,4 IU/kg, co w przeliczeniu na rok daje wartości 4050,8 i 4440,8 IU/kg (A-LONG).</p>	<p>ważne badania oceniające długodziałające produkty rFVIII. Uzyskane dane wskazują, że długodziałające produkty rFVIII dostarczają adekwatną ochronę przed krwawieniami, przy jednoczesnym podobnym zużyciu u chorych na HA. Autorzy wskazują na potrzebę prowadzenia badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej celem zrozumienia działania leków w praktyce.</p>

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al-Salama 2017* i *Graf 2020*. W przeglądach potwierdzono skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu *Al-Salama 2017* wnioskują, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku. Natomiast w PS *Graf 2020* uzyskane dane wskazują, że długodziałające produkty rFVIII dostarczają adekwatną ochronę przed krwawieniami, przy jednoczesnym podobnym zużyciu u chorych na HA.

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

W przeglądzie *Al-Salama 2017* oceniono również skuteczność lonoctocogu alfa stosowanego w ramach profilaktyki, doraźnych podaniach okołoperacyjnych i leczeniu krwawień w populacji wcześniej leczonych chorych na ciężką postać hemofilii A. Lonoctocog alfa umożliwiał uzyskanie efektywnej kontroli epizodów krwawień i uzyskanie wysokiej częstości powodzenia terapii (uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej), zarówno w populacji dzieci < 12 lat jak i u starszych dzieci i osób dorosłych (12-65 lat). Nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia, który nie ustąpiłoby po podaniu leku. Do zatrzymania większości krwawień wystarczył jeden lub dwa wlewy leku. Częstość powodzenia leczenia była podobna w podgrupach chorych w wieku 0 do < 6 lat i ≥ 6 do < 12 lat oraz ≥ 12 do < 18 lat i ≥ 18 do ≤ 65 lat.

W PS *Al-Salama 2017* podano również, że wyniku postępowania profilaktycznego uzyskano zmniejszenie rocznej częstości spontanicznych krwawień (AsBR) do wartości, której mediana wyniosła 0,0 (istotnie mniejsza niż u chorych leczonych doraźnie). Mediana ABR dla ogólnej częstości krwawień i krwawień pourazowych była również niska, odpowiednio 1,14 i 0,0. Mediana AsBR i ABR nie różniła się istotnie w różnych

podgrupach leczenia profilaktycznego (2 lub 3 razy w tygodniu) lub podgrup wiekowych (≥ 12 do < 18 lat i ≥ 18 do ≤ 65 lat). Doraźne podania lonoctocogu alfa w związku z zabiegiem chirurgicznym skutkowały uzyskaniem hemostazy w trakcie prawie wszystkich operacji.

Lonoctocog alfa był dobrze tolerowany (*Al-Salama 2017*). TEAEs wystąpiły u 65-76%, ale większość była niezwiązana ze stosowanym leczeniem i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały zapalenie nosa i gardła, ból stawów, ból głowy i kaszel. Częstość TRAEs była niska, 1,2% u dzieci < 12 lat i 7,5% u nastolatków i dorosłych. Najczęstszym TRAEs była nadwrażliwość (1,6%) i zawroty głowy (0,8%). Pozostałymi raportowanymi TRAEs były: parestezje, wysypka, rumień, świąd, gorączka, ból w miejscu podania, dreszcze i uczucie gorąca (0,4% każde). Częstość reakcji w miejscu podania wyniosła była niska, $< 1\%$. Nie wystąpiły poważne (*severe*) reakcje w miejscu podania leku. Nie odnotowano różnic związanych z wiekiem w obserwowanych AEs u dorosłych, nastolatków i dzieci. Z powodu AEs jedno z dzieci wycofano z badania, natomiast wśród młodzieży i osób dorosłych nie wystąpiły AEs wymagające zakończenia leczenia. Ciężkie (*serious*) AEs raportowano u 4,0% dzieci < 12 lat i 10,7% starszych pacjentów (12-65 lat). Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ani zgonów. W żadnym z badań dla lonoctocogu alfa nie stwierdzono pojawienia się inhibitora.

W przeglądzie *Graf 2020* oceniano długodziałające produkty rFVIII u osób chorych na HA w wieku 12 lat lub więcej. Oceniano jedynie punkty końcowe związane z krwawieniami i zużyciem leku. Mediana ABR u chorych leczonych rFVIII-SC 2 lub 3 \times /tydzień wyniosła 1,14 (IQR: 0,00-4,30), średnia 3,32 (SD: 5,34) (*Mahlangu 2016*), a mediana ABR u chorych leczonych rFVIII-Fc 2 \times /tydzień a następnie 2 lub 3 \times /tydzień 1,6 (IQR: 0,0-4,7) (*A-LONG*).

W odnalezionych badaniach zużycie leków w ramach stosowanej profilaktyki było podobne między ocenianymi produktami – mediana rocznego zużycia rFVIII-SC 4282,9 IU/kg (średnia 4472,5 IU/kg, badanie *Mahlangu 2016*), a mediana rocznego zużycia rFVIII-Fc 4440,8 IU/kg (średnia 4050,8 IU/kg, badanie *A-LONG*). Mediana AsBR wyniosła 0,0 (IQR: 0,00-2,66) dla rFVIII-SC (*Mahlangu 2016*) i 0,0 (IQR: 0,0-2,0) dla rFVIII-Fc (*A-LONG*). Średnie AsBR 2,33 (SD: 5,047) dla rFVIII-SC (*Mahlangu 2016*).

Autorzy przeglądu *Graf 2020* wskazują na potrzebę prowadzenia badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej celem oceny efektywności leków w praktyce.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 17 maja 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 693 rekordy – 164 w Pubmed, 504 w Embase i 25 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 119 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 574 pozycje, spośród których 532 wykluczono na tym etapie – 7 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 304 było doniesieniami konferencyjnymi, a 108 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 109 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, a w 4 oceniano niewłaściwą interwencję.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 42 publikacje, spośród których 29 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 9 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, w 2 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 2 była oceniana nieodpowiednia populacja. Ponadto 16 publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie.

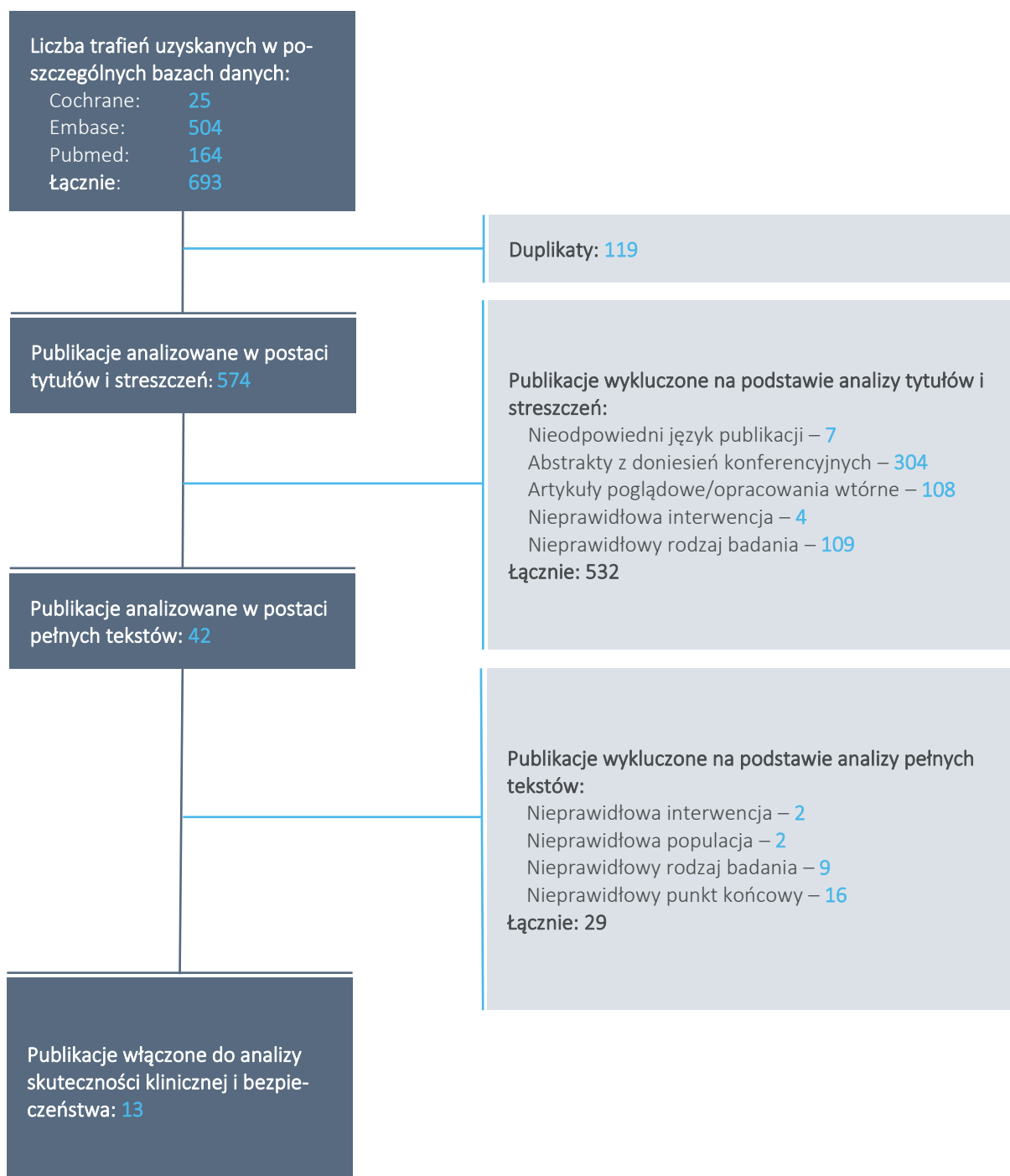
Do raportu włączono ostatecznie 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, które przedstawiały wyniki badań uwzględnionych w następujących analizach:

- Ocena produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa, rFVIII-SC) na podstawie rejestracyjnych badań bez randomizacji:
 - publikacja *Stasyshyn 2017* przedstawiająca wyniki badania prowadzonego w populacji dzieci < 12 lat
 - publikacja *Mahlangu 2016* przedstawiająca wyniki badania prowadzonego w populacji ≥ 12 lat
- Ocena produktu leczniczego Afstyła w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zestawiających wyniki produktu Afstyła z wynikami produktu Elocta (efmorococog alfa, rFVIII-Fc)
 - publikacje: *Olivieri 2020, Simpson 2020, Yan 2020*;
- Ocena porównawcza (porównanie pośrednie farmakokinetyki przez wspólny komparator, produkt Advate) leku Afstyła z produktem Elocta w populacji ≥ 12 lat:
 - publikacja *Klamroth 2016* przedstawiająca porównanie farmakokinetyki produktu Afstyła z produktem Advate w dawkach 50 IU/kg
 - publikacja *Mahlangu 2014*, opisująca wyniki badania *A-LONG*, gdzie przedstawiono porównanie farmakokinetyki leków Elocta i Advate w dawkach 50 IU/kg

- publikacja *Powell 2012* opisująca badanie porównujące farmakokinetykę leków Elocta i Advate w dawkach 65 IU/kg (wyniki tego dodatkowego porównania przedstawiono w załączniku)
- Ocena porównawcza (proste zestawienie wyników ze względu na brak grup kontrolnych) preparatów Afstyla (opisane powyżej badanie *Stasyshyn 2017*) oraz Elocta (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) w populacji < 12 lat (analizę wykonano celem uzupełnienia wyników przedstawionych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie populacja dzieci < 12 lat nie była licznie reprezentowana – około 8%, lub nieobecna w porównaniu pośrednim farmakokinetyki):
 - publikacje przedstawiające wyniki oceny produktu leczniczego Elocta (ocena w populacji < 12 lat): publikacja *Young 2015* (badanie *Kids A-LONG*), publikacje *Nolan 2016* oraz *Nolan 2020* (badanie *ASPIRE*), publikacja *Mahlangu 2016a* (dodatkowe informacje do badań *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*) oraz publikacja *Pouplard 2020*.

Wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Lonoctocog alfa (Afstyla) – badania bez randomizacji

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania oceniające farmakokinetykę, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu alfa (rFVIII-SC, produkt Afstyla) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII < 1% normy), jedno badanie prowadzone było w populacji wyłącznie dzieci < 12 lat – *Stasyshyn 2017*, a drugie włączało dorosłych i młodzież, w wieku od 12 do 65 roku życia – *Mahlangu 2016*. Dodatkowo zidentyfikowano badanie *Klamroth 2016*, w którym zostały przedstawione wyniki oceny farmakokinetyki 27 pacjentów leczonych rFVIII-SC, którzy następnie zostali włączeni do badania *Mahlangu 2016*. Wyniki te przedstawiono w oddzielnym rozdziale niniejszego raportu (rozdział 7). W badaniach uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, z ang. *previously treated patients*), rekombinowanymi (rFVIII) lub osoczo pochodnymi (pdFVIII). W ramach ocenianej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w *Mahlangu 2016* dodatkowo leczenie okołozabiegowe. Dawkowanie ustalone było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W przypadku leczenia doraźnego, dawka i częstość podania były zgodne z wytycznymi *World Federation of Hemophilia* ustalonymi ze względu na miejsce krwawienia oraz jego intensywność.

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

Podsumowanie metodyki badań zestawiono w tabeli poniżej.

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

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji [mies.]	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Stasyshyn 2017</i>	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne, fazy III	IID	7/8	≥50 EDs mediana: 5,6	84	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	37 (0 w Polsce)	CSL Behring
<i>Mahlangu 2016</i>	Prospektywne, jednoramienne, badanie	IID	7/8	bd.	175	Skuteczność, farmakokinetyka i bezpieczeństwo	Wieloośrodkowe (3 w Polsce)	CSL Behring

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji [mies.]	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	eksperymentalne bez zaślepienia, fazy I/III							

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

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

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

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

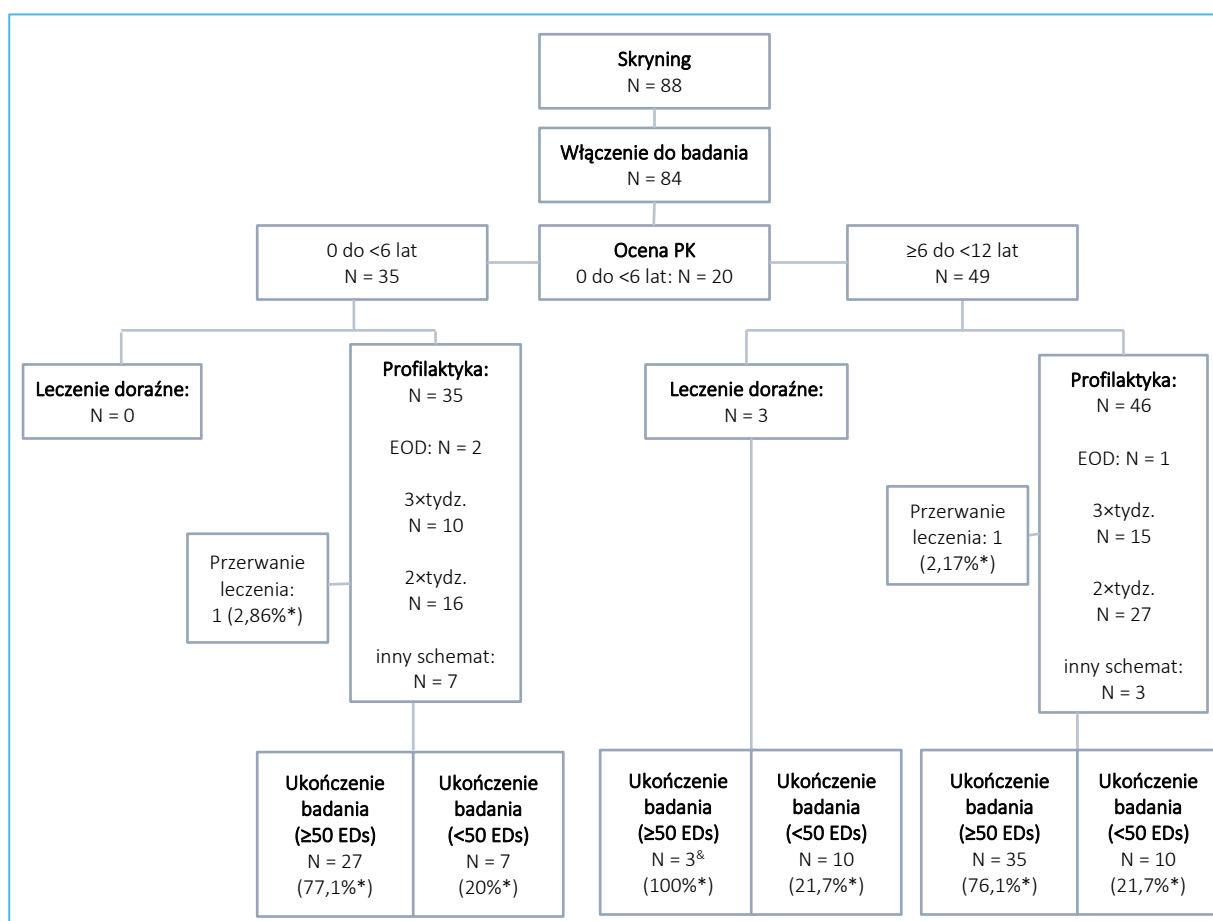
W próbie *Stasyshyn 2017* skryningowi poddano 88 chorych, z których 84 spełniło kryteria włączenia. Badacze przydzielili 81 pacjentów do profilaktycznego schematu leczenia, a 3 do schematu leczenia doraźnego.

Pomiar parametrów farmakokinetycznych (PK) wykonano u 39 chorych. Ogółem, 65/84 (77,4%) chorych uzyskało ≥ 50 dni ekspozycji na lek (EDs), w tym 27/35 (77,4%) w grupie chorych poniżej 6 lat oraz 38/49 (77,6%) w grupie ≥ 6 roku życia. Ośmiu (9,5%) pacjentów w grupie starszych dzieci uzyskało ≥ 100 EDs. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 5,6 miesiący, w tym czasie całkowita liczba dni, w których chorzy otrzymali lek, wyniosła 5239.

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

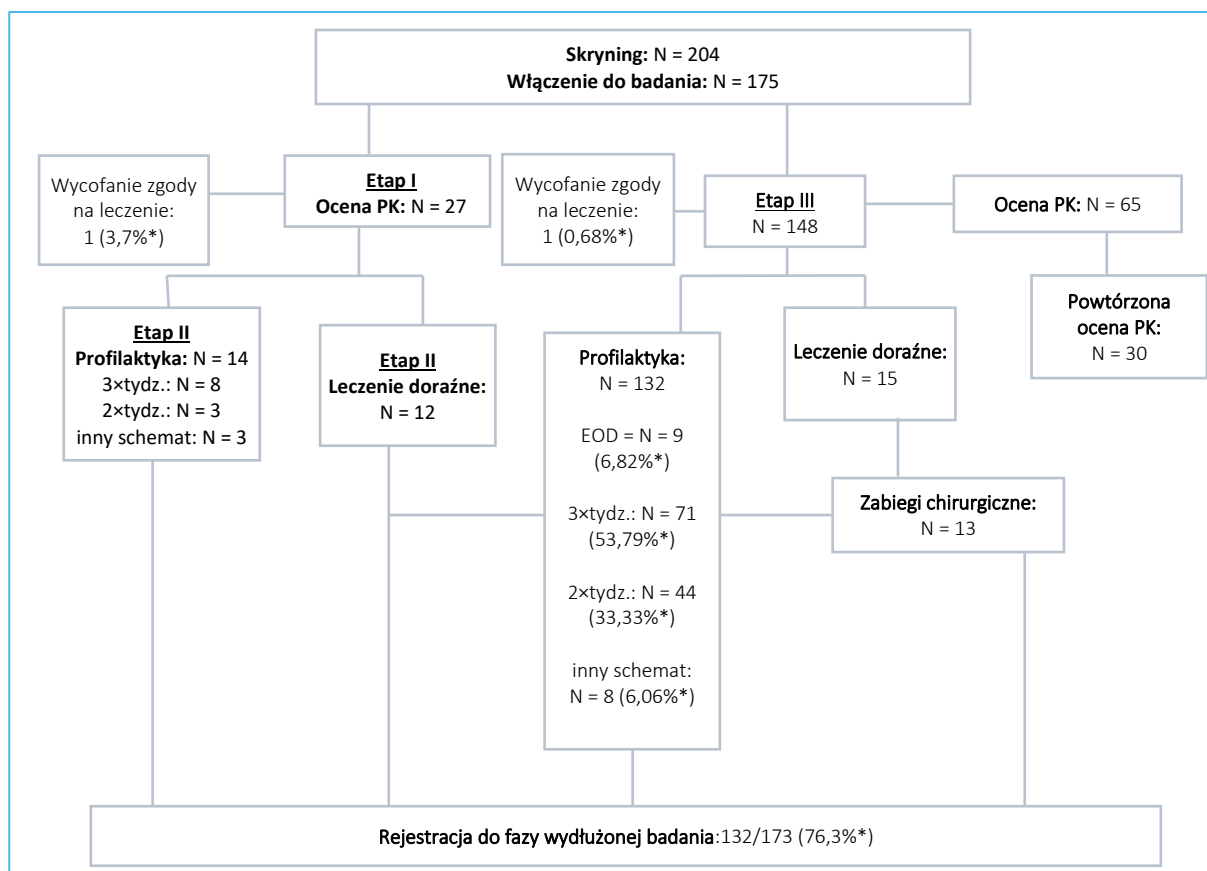
Szczegółowe informacje odnośnie przepływu chorych w obu próbach przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 2. Przepływ chorych w badaniu *Stasyshyn 2017*; *lonococog alfa*.



• obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Wykres 3. Przeptyw chorych w badaniu *Mahlangu 2016*; lonococog alfa.

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

- obliczono na podstawie dostępnych danych;
- EDs – dni ekspozycji na lek (z ang. *exposure days*).

Badanie *Mahlangu 2016* składało się z trzech etapów. W pierwszym etapie badania 27 pacjentów poddano ocenie parametrów farmakokinetycznych (wyniki tej analizy w publikacji *Klamroth 2016*, opis w rozdziale 7), spośród których 26 włączono do drugiego etapu badania – 14 do profilaktycznego i 12 do doraźnego schematu leczenia lonococogiem alfa. Do trzeciego etapu badania dodatkowo włączono 148 pacjentów, z których 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu. Na początku trzeciej części badania 64 pacjentów poddano ocenie farmakokinetycznej (u 30 z nich wykonano ponowną ocenę PK po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia badania). Następnie, analogicznie jak w drugim etapie badania chorych przydzielono do leczenia profilaktycznego (N = 132) lub doraźnego (N = 15). U 15 chorych, którzy w trakcie badania poddani byli zabiegom chirurgicznym (n = 16), wykonano dodatkową analizę.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

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

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

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

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach uczestniczyło ogółem 258 chorych na HA, w tym 98 dzieci – 84 w badaniu *Stasyshyn 2017* i 14 w *Mahlangu 2016*. W badaniu *Stasyshyn 2017* mediana wieku włączonych dzieci wyniosła 7 lat (zakres: 1-11). W próbie *Mahlangu 2016*, włączającej dzieci i dorosłych, mediana wieku populacji ogólnej wyniosła 29,5 lat (zakres: 12-64) – mediana wieku chorych przydzielonych do leczenia doraźnego wyniosła 39,0 lat (zakres: 23-64), natomiast do leczenia profilaktycznego – 28,0 lat (zakres: 12-58). Leczenie doraźne otrzymywali tylko dorośli pacjenci (N = 27), a profilaktykę otrzymywało 14 (9,6%) nastolatków i 132 (90,4%) dorosłych.

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

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

Szczegółową charakterystykę wyjściową ocenianej populacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*; lonoctocog alfa.

Charakterystyka	Stasyshyn 2017			Mahlangu 2016			
	<6 lat, N=35	≥6 do <12 lat, N=49	Wszyscy, N=84	Leczenie do- rażne, N=27	Leczenie profi- laktyczne, N=146	Wszyscy, N=174	
Wiek [lata]	Mediana (zakres),	4,0 (1-5),	9,0 (6-11),	7,0 (1-11),	39,0 (23-64),	28,0 (12-58),	29,5 (12-64)
	(IQR)	(2; 5)	(7; 11)	(4; 9)	bd.	bd.	bd.
	≥12 do <18 lat: 0 (0%)				≥12 do <18 lat: 14 (9,6%)	≥12 do <18 lat: 14 (8,0%)	
	≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)				≥18 do ≤65 lat: 132 (90,4%)	≥18 do ≤65 lat: 160 (92,0%)	
Masa ciała [kg]	Mediana (zakres),	16,00 (10,0-26,2),	32,00 (18,7-87,5),	25,00 (10,0-87,5),	Średnia: 78,1 (SD: 15,63)	Średnia: 74,0 (SD: 17,26)	Średnia: 74,6 (SD: 16,99)
	(IQR)	(13,7; 19,6)	(26,3; 40,0)	(16,9; 34,9)	bd.	bd.	bd.
BMI [kg/m ²]	Mediana (zakres),	15,63 (13,4-20,0),	17,60 (11,9-29,6),	16,80 (11,9-29,6),	Średnia: 25,2 (SD: 4,07)	Średnia: 24,1 (SD: 4,82),	Średnia: 24,3 (SD: 4,70)
	(IQR)	(14,5; 17,0)	(16,1; 20,6)	(14,8; 18,9)	bd.	bd.	bd.
Rasa, n (%)	azjatycka	9 (25,7%)	13 (26,5%)	22 (26,2%)	1 (3,7)	30 (20,5%)	31 (17,8%)
	biała	25 (71,4%)	36 (73,5%)	61 (72,6%)	23 (85,2%)	102 (69,9%)	126 (72,4%)

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

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

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

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

Lonoctocog alfa – produkt Afstyla to rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi powstały w wyniku kowalencyjnej fuzji lekkiego i ciężkiego łańcucha polipeptydowego czynnika VIII w jeden polipeptydowy, pozbawiony domeny B (rFVIII-SC). Aktywowany przez trombinę jest nierozróżnialny od aktywowanego,

endogenego czynnika VIII. Konstrukcja jednołańcuchowa w porównaniu do dwułańcuchowej skutkuje większą stabilnością i jednorodnością leku, co wpływa na wzmocnienie wiązania (powinowactwa) między czynnikiem VIII a czynnikiem Von Willebranda (VWF), co uważane jest za zjawisko minimalizujące ryzyko powstawania inhibitorów (VWF zapobiega przejściu FVIII przez APC, komórki prezentujące antygen). Poprawę parametrów farmakokinetycznych uzyskano dzięki skróconemu (pozbawionemu domeny B) łańcuchowi.

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

Tabela 10. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyla); badania Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016.

Stasyshyn 2017	Mahlangu 2016
Schemat leczenia profilaktycznego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)	
<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień albo 2 lub 3 dni w tygodniu lub na podstawie wcześniejszego schematu leczenia lub dostępnych danych farmakokinetycznych (FK). dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH) 	<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień albo od 20 do 80 IU/kg 2-3 × tydz. lub inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie okołoperacyjne: schemat dawkowania zindywiduowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH
Schemat leczenia doraźnego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)	
<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH 	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH
Procedury związane z PK	
<ul style="list-style-type: none"> kilkukrotne, rozłożone w czasie, pobranie próbek krwi po uprzednim 4-dniowym okresie wypłukiwania (ang. <i>washout period</i>), bezpośrednio przed i po wlewie leku w dawce 50 IU/kg oraz 1, 5, 10, 24 i 48 godz. po wlewie. <u>W ramach ustalenia początkowej aktywności FVIII w osoczu, próbkę krwi pobierano przed pierwszą dawką leku.</u> W obliczeniach parametrów PK wykorzystywano informacje o: <ul style="list-style-type: none"> dokładnym momencie podania leku i pobrania kolejnych próbek krwi oraz wykonania testów OS i ChS Dawce (na podstawie aktywności leku odpowiadającej danej serii i objętości podanego roztworu) Czasie trwania wlewu 	<ul style="list-style-type: none"> kilkukrotne, rozłożone w czasie, pobranie próbek krwi, bezpośrednio przed i po wlewie leku w dawce $50 \pm 10\%$ IU/kg, następnie po 10- 15 minutach, a potem po 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32, 48, 72, i 96 godz. po wlewie. <u>W ramach ustalenia początkowej aktywności FVIII, próbkę krwi pobierano przed pierwszą dawką leku</u> wyniki pomiarów PK wykonanych u 27 chorych w I etapie badania, opublikowane w <i>Klamroth 2016</i>, przedstawiono w rozdziale 7 u 30 z 64 pacjentów, u których wykonano pomiar PK w momencie rozpoczęcia 3 etapu badania, ponownie oceniano parametry PK po upływie 3 do 6 miesięcy leczenia

Na początku obu badań pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetyki leku, którą wykonywano po pojedynczym podaniu lonoctocogu alfa w dawce 50 IU/kg masy ciała. Próbkę krwi pobierano bezpośrednio

przed, jak i kilkakrotnie po wlewie leku na początku badania. W próbie *Mahlangu 2016* pomiary PK wykonano w I etapie badania u 27 chorych, których wyniki zostały opublikowane w oddzielnej publikacji *Klamroth 2016* (przedstawiono w rozdziale 7), oraz w III etapie u 64 chorych. Ponadto u 30 z 64 pacjentów ocena PK została wykonana ponownie po upływie 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w 3 etapie badania.

Tabela 11. Dawkowanie lonoctocogu alfa przed i na końcu badania *Mahlangu 2016*.

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

5.4 Farmakokinetyka (PK)

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

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

Tabela 12. Analiza farmakokinetyczna; lonoctocog alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	Stasyshyn 2017		Wartość początkowa, N=64	Mahlangu 2016†	
	<6 lat N=20	≥6 do <12 lat N=19		Wartość po 3 do 6 mies., N=30 początkowo	powtórzone
Średnia [CV%]					
C_{max} [IU/dl]	80,2 (20,6%)	83,5 (19,5%)	99,9 (19,9%)	103 (19,3%)	108 (17,2%)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,60 (21,1%)	1,66 (19,7%)	1,85 (21,8%)	1,90 (21,0%)	1,99 (17,7%)
$AUC_{(0-last)}$ [IU·h/dl]	1010 (28,4%)	1090 (26,4%)	1780 (34,5%)	1783 (33,3%)	1850 (33,0%)
$AUC_{(0-inf)}$ [IU·h/dl]	1080 (31,0%)	1170 (26,3%)	1830 (34,9%)	1840 (33,9%)	1880 (34,5%)
$t_{1/2}$ [h]	10,4 (28,7%)	10,2 (19,4%)	14,1 (27,1%)	14,2 (29,0%)	12,9 (29,4%)
CL [ml/h·kg]	5,07 (29,6%)	4,63 (29,5%)	3,15 (38,2%)	3,13 (32,6%)	3,05 (36,0%)
V_{ss} [ml/kg]	71,0 (11,8%)	67,1 (22,3%)	59,5 (23,9%)	60,3 (22,2%)	53,1 (16,4%)

Parametr	Stasyshyn 2017			Mahlangu 2016†	
	<6 lat N=20	≥6 do <12 lat N=19	Wartość początkowa, N=64	Wartość po 3 do 6 mies., N=30	
				początkowo	powtórzone
MRT [h]	12,4 (25,0%)	12,3 (16,8%)	20,3 (26,4%)	20,2 (27,8%)	18,9 (28,5%)

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

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

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

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

5.5 Skuteczność kliniczna

5.5.1 Profilaktyka pierwotna

5.5.1.1 Epizody krwawień

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

Tabela 13. Roczna częstość epizodów krwawień; lonococog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

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

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

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

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

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

W podgrupie 40 chorych w badaniu *Stasyshyn 2017*, u których nie wystąpiła konieczność zmiany dawkowania, ABR wyniosło 2,73. U 5 dzieci wystąpiły ≥ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ale nie wprowadzono dostosowania dawki – mediana ABR u tych dzieci wyniosła 6,94. Dla porównania, u 44 chorych bez dostosowywanej dawki w trakcie badania, u których nie wystąpiły ≥ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 14 dni, ABR wyniosła 2,58. ABR u chorych z ≥ 1 dopasowaniem dawki wyniosła 2,48 po dostosowaniu dawki, w porównaniu do ABR = 7,83 przed dopasowaniem dawki. Indywidualne dostosowanie dawki leku umożliwia zmniejszenie częstości krwawień.

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

Tabela 14. Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie *Mahlangu 2016*.

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

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

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

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

Tabela 15. Roczna częstość epizodów krwawień, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku chorych; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie *Stasyshyn 2017*.

Punkt końcowy	Leczenie profilaktyczne	
	<6 lat, N=35	≥6 do <12 lat, N=45 [^]
Roczna częstość krwawień (ABR)		
Mediana (IQR)	2,12 (0,00; 4,54)	5,11 (2,52; 10,50)
Częstość [†] (95% CI)	3,0 (2,3; 4,0)	7,4 (6,3; 8,6)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 3,20)
Częstość [†] (95% CI)	0,9 (0,5; 1,5)	2,6 (2,0; 3,3)
Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)		
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,89)	2,31 (0,00; 6,87)
Częstość [†] (95% CI)	1,1 (0,7; 1,8)	4,8 (4,0; 5,8)

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

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

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

5.5.1.2 Zużycie leku

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

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

Tabela 16. Ocena zużycia leku; lonococog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=81	<i>Mahlangu 2016</i> , N=146
Roczne zużycie leku/osobę (wszystkie schematy leczenia profilaktycznego)	mediana: 4109 IU/kg średnia: 4312 (SD: 1491) IU/kg	mediana: 4283 IU/kg średnia: 4494 (SD: 1778,17) IU/kg
Mediana pojedynczej dawki (IQR) [IU/kg]	schemat 3xtydz.	32 (zakres: 19-50), N=25 (31%)
	schemat 2xtydz.	35,5 (zakres: 20-50), N=43 (53%)
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	39,5%	41,7%
		bd.
		bd.

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

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

Tabela 17. Dawkowanie lonoctocogu alfa; chorzy leczeni profilaktycznie; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.5.2 Leczenie doraźne (*on demand*)

5.5.2.1 Epizody krwawień

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

Tabela 18. Roczna częstość epizodów krwawień; lonoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie *Mahlangu 2016*.

Parametr	Mahlangu 2016	
	N=27	
Dawka	Mediana (IQR)	30 (25; 40)
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	19,64 (6,2; 46,5)
	Średnia (SD)	31,14 (35,56)
	Częstość† (95% CI)	24,9 (23,0; 27,0)

Parametr	Mahlangu 2016	
	N=27	
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	11,73 (2,8; 36,5)
	Średnia (SD)	24,84 (33,84)
	Częstość [†] (95% CI)	19,5 (17,8; 21,3)
Miejsce spontanicznych krwawień, n zdarzeń (%)	stawy	419 (91,1%)
	mięśnie	55 (12,0%)
	inne	57 (12,4%)

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

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

5.5.2.2 Zużycie leku

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

Tabela 19. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie dorażne; badanie *Mahlangu 2016*.

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

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

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

5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

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

Skuteczność hemostatyczną subiektywnie oceniali lekarze przy pomocy czterostopniowej skali:

- **odpowiedź bardzo dobra** – jednoznaczne ustąpienie bólu i/lub poprawa obiektywnych objawów krwawienia (opuchlizna, tkliwość i/lub zwiększony zakres ruchu w przypadku krwotoku mięśniowo-szkieletowego) w okresie około 8h od pierwszego wlewu leku, bez konieczności stosowania kolejnych dawek w celu powstrzymania krwawienia;
- **odpowiedź dobra** – jednoznaczne ustąpienie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia w okresie około 8h od pierwszego wlewu leku, ale z koniecznością podania kolejnej dawki w celu całkowitego powstrzymania krwawienia;
- **odpowiedź umiarkowania** – prawdopodobny korzystny efekt, lub zaobserwowana lekka poprawa w okresie około 8 godzin od pierwszego wlewu leku, ale z koniecznością podania więcej niż 2 kolejnych dawek w celu uzyskania hemostazy;
- **odpowiedź słaba lub jej brak** – brak poprawy, lub pogorszenie objawów krwawienia po pierwszym wlewie leku, z koniecznością zastosowania innych produktów FVIII, krioprecypitatu lub osocza, w celu uzyskania hemostazy.

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

Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena skuteczności lonoctocogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Oceniany parametr	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>	
	Liczba zdarzeń (%)	Liczba zdarzeń (%)	Mediana dawki [IU/kg]
Liczba krwawień leczonych lonoctocogiem alfa	347	848	34,7
Liczba krwawień ocenionych przez lekarza	347 (100%)	835 (100%)	34,7

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

[^] dotyczy pierwszej infuzji IV.

W obydwu badaniach w przeważającej większości epizodów krwawień skuteczność hemostatyczną lonocetocogu alfa oceniono jako bardzo dobrą, 85,3% i 72,2% odpowiednio w *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. Dobrą skuteczność hemostatyczną stwierdzono odpowiednio dla 11,0% i 21,6% przypadków. W badaniu *Stasyshyn 2017* jedną odpowiedź hemostatyczną oceniono jako słabą (lub jej brak), natomiast w badaniu *Mahlangu 2016* nie stwierdzono takich przypadków. Powodzenie leczenia (odpowiedź bardzo dobra lub dobra) stwierdzono w ponad 90% przypadków wszystkich krwawień w obu badaniach.

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

5.6 Podanie okołozabiegowe

Dane dla chorych poddanych zabiegom chirurgicznym dostępne były tylko w badaniu *Mahlangu 2016*. W próbie tej 13 pacjentów miało wykonanych łącznie 16 zabiegów chirurgicznych, wymagających znieczulenia ogólnego, rdzeniowego lub miejscowego. Były to: ekstrakcja zębów mądrości [1], operacja przepukliny brzusznej [1], wymiana stawu łokciowego [1], plastyka stawu łokciowego [1], alloplastyka stawu kolanowego [5], cholecysektomia [1], połączone wydłużanie ścięgna Achillesa i prostowanie palucha prawej nogi

[1], obrzezanie [3], operacyjna metoda otwartej repozycji i zespolenia złamania prawej kostki [1] oraz usunięcie tymczasowego zespolenia medycznego z prawej kostki [1].

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

- **odpowiedź bardzo dobra** – osiągnięcie hemostazy porównywalnej do oczekiwanej w trakcie podobnego zabiegu chirurgicznego u chorych bez niedoboru czynnika VIII, bez zastosowania dodatkowej interwencji mającej na celu jej przywrócenie oraz utrata krwi $\leq 20\%$ ponad normę oczekiwanej utraty krwi w analogicznym zabiegu u chorych bez niedoboru FVIII;
- **odpowiedź dobra** – uzyskanie prawidłowej lub łagodnie odbiegającej od normy hemostazy w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. niewielkie sączenie, wydłużony czas osiągnięcia hemostazy wraz z nieco zwiększoną intensywnością krwawienia w porównaniu z odpowiedzią hemostatyczną u pacjentów bez niedoboru FVIII i bez stosowania dodatkowej interwencji mającej na celu jej przywrócenie); oraz utrata krwi $>20\%$, ale $\leq 30\%$ ponad normę oczekiwanej utraty krwi w analogicznym zabiegu u chorych bez niedoboru FVIII;
- **odpowiedź umiarkowania** – umiarkowanie nieprawidłowa hemostaza w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. umiarkowane krwawienie trudne do zatrzymania) z jednoczesną utratą krwi większą niż w przypadku odpowiedzi dobrej;
- **odpowiedź słaba lub jej brak** – ciężka nieprawidłowość hemostazy w ujęciu ilościowym i/lub jakościowym (tzn. ciężki krwotok trudny do zatrzymania) i/lub wymagana dodatkowa interwencja innym preparatem FVIII, krioprecypitatem lub osoczem do całkowitego zatrzymania krwawienia.

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

Tabela 21. Ocena skuteczności hemostatycznej w profilaktyce okołozabiegowej; lonoctocog alfa; badanie Mahlangu 2016.

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

Oceniany parametr	Mahlangu 2016
	Liczba zdarzeń (%)
dobra	1 (6,25%*)
umiarkowana	0 (0%)
słaba/brak odpowiedzi	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.6.1 Bezpieczeństwo

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

5.6.1.1 Zdarzenia niepożądane (AEs)

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

Wyniki oceny bezpieczeństwa w dwóch próbach zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

AEs	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=84	<i>Mahlangu 2016</i> , N=174
AEs ogółem	bd.	121 (69,5%), 325 zdarzeń
TEAEs	64 (76,2%), łącznie 183 AEs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Łagodne (<i>mild</i>): 137 (74,9%*) ▪ Umiarkowane (<i>moderate</i>): 42 (23,0%*) ▪ Poważne (<i>severe</i>): 4 (2,2%*) 	113 (64,9%), łącznie 292 zdarzeń <ul style="list-style-type: none"> ▪ Łagodne (<i>mild</i>): 94 (54,0%), 225 zdarzeń ▪ Umiarkowane (<i>moderate</i>): 43 (24,7%), 61 zdarzeń ▪ Poważne (<i>severe</i>): 5 (2,9%), 6 zdarzeń

AEs	Stasyshyn 2017, N=84	Mahlangu 2016, N=174
Najczęstsze TEAEs	<ul style="list-style-type: none"> najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, ból głowy, ból stawów (nie podano ich częstości) 	≥5% chorych: <ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 18 (10,3%), 22 zdarzeń ból stawów: 17 (9,8%), 19 zdarzeń ból głowy: 12 (6,9%), 13 zdarzeń
TRAEs	1 (1,2%*) <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość o łagodnym nasileniu, nie uznane za ciężkie (<i>non-serious</i>), nie wymagające zmiany dawkowania leku 	13 (7,5%), 19 zdarzeń
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,2%*) <ul style="list-style-type: none"> ból w stawach biodrowych o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem 	0 (0%)
SAEs	9 (10,7%*), łącznie 11 zdarzeń <ul style="list-style-type: none"> u 4 chorych z grupy <6 lat i 5 z grupy ≥6 do <12 lat złamanie ręki, rany szarpane, pourazowe pęknięcie śledziony, zator urządzenia medycznego, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, bakteriemia, zapalenie płuc, niedokrwistość i niestrawność nie związane z leczeniem 	8 (4,6%), 10 zdarzeń <ul style="list-style-type: none"> związane z leczeniem: 1 (0,6%) (nadwrażliwość) nie związane z leczeniem: 7 (4,0%), 9 zdarzeń
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych badań.

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

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

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

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

Co bardzo istotne, w obydwu badaniach zaznaczono, że nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

5.6.1.2 Ryzyko powstawania inhibitorów

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

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

Badania	<i>Stasyshyn 2017, N=84</i>	<i>Mahlangu 2016, N=174</i>
Inhibitory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U żadnego chorego nie rozwinęły się inhibitory dla produktu Afstyla, włączając chorych z ≥ 50 EDs, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 5,6%) ▪ Jeden chory włączony do badania z wyjściowo obecnym inhibitorem (miano 3,46 BU/ml), którego miano było błędnie oszacowane w momencie skryningu; po ok. 3 mies. leczenia profilaktycznego nie stwierdzono obecności inhibitora, wynik utrzymał się do końca badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U żadnego chorego nie zidentyfikowano inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0%; 2,1%) ▪ W podgrupie chorych z ≥ 50 EDs częstość inhibitora wyniosła: 0% (95% CI: 0,0%; 3,0%)
Przeciwciała nieinhibicyjne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U 10 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibicyjne ADAs (przeciwciała anty-FVIII IgG i/lub IgM) ▪ 10 innych pacjentów wytworzyło nie-inhibicyjne ADAs w czasie badania ▪ U 19 pacjentów z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs (z wykluczeniem chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do całej grupy leczenia profilaktycznego (N=80) ▪ Chorzy z ADAs, którzy zostali przydzieleni do oceny PK uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych do populacji ogólnej ▪ U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U 8 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nieinhibicyjne przeciwciała (ADAs, immunoglobuliny klasy IgG i/lub IgM), u 7 z nich przeciwciała były obecne do końca badania, a u jednego nie stwierdzono przeciwciał na końcu badania ▪ U 4 pacjentów z brakiem przeciwciał na początku badania, stwierdzono obecność IgG i/lub IgM w trakcie badania, na końcu badania przeciwciała były obecne u 2 z nich ▪ U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania

W obydwu badaniach nie stwierdzono rozwoju inhibitorów lonoctocogu alfa. Do badania *Stasyshyn 2017* błędnie włączono 1 chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem, wynik oceny miana inhibitora rFVIII w

rzeczywistości wynosił 3,46 BU/ml). Po około 3 miesiącach leczenia profilaktycznego lonoctocogiem alfa uzyskano ujemny wynik testu na obecność inhibitora i taki wynik utrzymał się do końca badania.

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

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

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

5.6.1.3 Tolerancja wlewu

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

Tabela 24. Tolerancja wlewu leku – ocena badaczy i pacjentów; lonoctocog alfa; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

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

Wlewy lonoctocogu alfa były dobrze tolerowane, zarówno w populacji dzieci poniżej 12 roku życia (badanie *Stasyshyn 2017*), jak i u starszych dzieci (od 12 roku życia) oraz dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*). W ocenie lekarzy prawie 100% wlewów nie towarzyszyło wystąpieniu reakcji niepożądanych w obydwu badaniach. W pojedynczych przypadkach (u 2 i 1 chorego, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu*

2016) badacze stwierdzili łagodny rumień, a w pierwszej próbie także bardzo łagodne swędzenie, ból i uczucie gorąca u 3 pacjentów (3,6%).

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

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

6 Lonoctocog alfa (Afstyla) vs efmoroctocog alfa (Elocta) porównanie w rzeczywistej praktyce klinicznej

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania oceniające profilaktyczne stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII) u chorych na hemofilię A (HA) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech (publikacja *Olivieri 2020*) i w USA (publikacje *Simpson 2020* i *Yan 2020*). W badaniu *Olivieri 2020* prezentowano dane dla następujących produktów: rVIII-SC (Afstyla), rFVIII-Fc (Elocta), octocog alfa (Advate; rFVIII), octocog alfa (BAY 81-8973; Kovaltry) i moroctocog alfa (ReFacto). Natomiast w publikacji *Yan 2020* przedstawiono porównanie długodziałających FVIII (rVIII-SC – produkt Afstyla, rFVIII-Fc – produkt Elocta, PEG-rFVIII – produkt Adynovate) ze standardowymi produktami FVIII (Octocog alfa, BAY 14-2222, BAY 81-8973), natomiast w *Simpson 2020* przedstawiono tylko dane dla długodziałających FVIII. Na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko dane dla czynników długodziałających, zgodnie z założeniami raportu:

- produktu Afstyla® – rVIII-SC – rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII; lonoctocog alfa; oraz
- produktu Elocta® – rFVIII-Fc – rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII, białko fuzyjne Fc; efmoroctocog alfa.

W badaniach oceniano chorych na hemofilię A leczonych powyższymi produktami bez wprowadzania specjalnych kryteriów selekcji, stąd ocenianą populację stanowią zarówno chorzy z hemofilią o ciężkim nasileniu jak i chorzy z HA o nasileniu umiarkowanym i łagodnym. Ponieważ raport dotyczy hemofilii A o ciężkim nasileniu, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące tylko pacjentów z ciężką HA. Dane dotyczące terapii przed i po zmianie (*switch analysis*) na rFVIII-SC przedstawiono dla całej populacji, bez wyróżnienia wyników dla podgrupy pacjentów z ciężką HA – nie zostały więc przedstawione w niniejszym raporcie.

W publikacjach *Simpson 2020* i *Yan 2020* dane dla poszczególnych leków pochodziły od tych samych pacjentów, z tego samego okresu (dane dla konkretnej oceny lub charakterystyki są takie same w obu publikacjach), wyniki z tych publikacji potraktowano więc jako wyniki jednego badania – badanie amerykańskie.

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W odnalezionych retrospektywnych badaniach dane pacjentów pochodziły z rejestrów medycznych ośrodków leczenia hemofilii – 21 niemieckich (w *Olivieri 2020*) oraz 11 amerykańskich (*Simpson 2020* i *Yan 2020*).

W pierwszym badaniu, niemieckim, dane zbierano od sierpnia do listopada 2018 roku, a średni czas trwania obserwacji wynosił dla rFVIII-SC: 47 tygodni (zakres: 8-78) i 52 tygodnie (zakres: 52-52) dla rFVIII-Fc. Natomiast w badaniu amerykańskim dane zbierano od maja do lipca 2018 roku i średni czas trwania obserwacji wynosił odpowiednio 43 tyg. (zakres: 16-97) i 52 tygodnie (zakres: 52-52). Dodatkowo w obydwu badaniach dla pacjentów leczonych rFVIII-SC zbierano dane wstecz dla wcześniejszego leczenia. W obydwu badaniach oceniano skuteczność stosowania rFVIII w ramach profilaktyki pierwotnej – oceniano roczną częstość epizodów krwawień (ABR), w *Olivieri 2020* również spontanicznych krwawień (AsBR), a także zużycie leku.

W badaniach liczebność ocenianych chorych była bardzo podobna, produkt rFVIII-SC otrzymywało 40 chorych na ciężką HA w obydwu badaniach, natomiast rFVIII-Fc – 47 pacjentów w badaniu niemieckim i 40 w badaniu amerykańskim.

Badania finansowane były przez firmę CSL Behring.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę metodyki badań oceniających rFVIII-SC i rFVIII w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020* – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Olivieri 2020</i>	IVC/ NICE: 6/8	rFVIII-SC: 47 tyg. (zakres: 8-78); rFVIII-Fc: 52 tyg. (zakres: 52-52)	rFVIII-SC: N = 40; rFVIII-Fc: N = 47	ocena skuteczności	21 (Niemcy)	CSL Behring
<i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>	IVC/ NICE: 6/8	rFVIII-SC: 43 tyg. (zakres: 16-97); rFVIII-Fc: 52 tyg. (zakres: 52-52)	rFVIII-SC: N = 40; rFVIII-Fc: N = 40	ocena skuteczności	11 (USA)	CSL Behring

W analizie statystycznej wykorzystano analizę kowariancji ANCOVA (dla oceny istotności różnic w średnim ABR i zużyciu leku), test dokładny Fishera (ocena istotności różnic w odsetki pacjentów z ABR = 0), test t dla par (ocena istotności różnic dla zdarzeń przed i po zmianie leku na rFVIII-SC) oraz test McNemara (do oceny istotności statystycznej różnic w proporcji pacjentów z liczbą krwawień równą 0 pomiędzy rFVIII-SC a wcześniejszym produktem).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono na podstawie oceny rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*). Częstość krwawień przeliczano na rok dzieląc liczbę zdarzeń przez liczbę miesięcy w okresie, z którego pochodziły dane (2-12 miesięcy) i mnożąc przez 12.

Dawkę i częstość podań sprawdzano na najbardziej aktualnej recepcie – profilaktyczne zużycie leku było standaryzowane przez pomnożenie dawki na wlew przez liczbę wlewów na tydzień i podzielenie przez masę ciała pacjenta (kg), raportowane w jednostkach międzynarodowych (IU) produktu na kg masy ciała na tydzień [IU/kg/tydzień]. W badaniach nie zaplanowano oceny bezpieczeństwa terapii.

Ocena przepływu pacjentów nie dotyczy opisywanych badań, ponieważ dane pochodziły z rekordów medycznych pacjentów i zbierane były w sposób retrospektywny.

Tabela 26. Przepływ pacjentów w badaniach *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020* – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE
<i>Olivieri 2020</i>	Nie dotyczy – badanie prowadzono w sposób retrospektywny, na podstawie rekordów medycznych.
<i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>	

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań włączano mężczyzn chorych na hemofilię A. Nie wprowadzono ograniczenia dla wieku pacjentów – włączano dzieci < 12 lat oraz nastolatków i dorosłych (grupa określana jako pacjenci ≥ 12 lat). Włączano pacjentów aktualnie leczonych produktami rFVIII w ramach profilaktyki pierwotnej przez przynajmniej 8 tygodni. W niniejszym raporcie uwzględniono tylko dane dla rVIII-SC i rFVIII-Fc.

Nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia.

Tabela 27. Kryteria selekcji chorych w badaniach *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020* – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.

	<i>Olivieri 2020</i>	<i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni chorzy na HA ▪ Profilaktyczne stosowanie jednego z pięciu produktów rFVIII przez ≥8 tygodni (rVIII-SC [Afstyla], rFVIII-Fc [Elocta], octocog alfa [Advate; rFVIII], octocog alfa (BAY 81-8973; Kovaltry) i moroctocog alfa [ReFacto]) ▪ Dzieci (<12 lat), nastolatki i dorośli (≥12 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni chorzy na HA ▪ Profilaktyczne stosowanie jednego z sześciu produktów rFVIII przez ≥8 tygodni, trzech długodziałających (rVIII-SC, rFVIII-Fc, PEG-rFVIII) lub trzech standardowych (octocog alfa, BAY 14-2222, BAY 81-8973)) ▪ Dzieci (<12 lat), nastolatki i dorośli (≥12 lat)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Pacjentów do badań włączano na podstawie rekordów medycznych z ośrodków klinicznych leczenia hemofilii. Gdzie było to możliwe, podczas selekcji pacjentów brano pod uwagę wiek i nasilenie choroby celem zbalansowania wyjściowych charakterystyk pacjentów stosujących poszczególne produkty.

W obydwu badaniach włączono po 40 pacjentów otrzymujących produkt rFVIII-SC w ramach profilaktyki pierwotnej, a rFVIII-Fc – 40 pacjentów w badaniu niemieckim (*Olivieri 2020*) i 47 w badaniu amerykańskim (*Simpson 2020* i *Yan 2020*).

Nasilenie choroby uznawano za ciężkie, gdy aktywność czynnika VIII wynosiła < 1% normy, umiarkowane – gdy wynosiło 1% do ≤ 5% normy, łagodne – gdy wynosiło >5% normy. Odsetek pacjentów z HA o ciężkim nasileniu różnił się pomiędzy badaniami. W badaniu amerykańskim *Simpson 2020* i *Yan 2020* chorzy o ciężkim nasileniu HA stanowili ponad 80%, 87,5% w grupie rFVIII-SC i 82,5% w rFVIII-Fc. Natomiast w badaniu niemieckim *Olivieri 2020* pacjenci z ciężką HA stanowili 33,8% całej populacji – 30,0% w grupie rFVIII-SC i 42,6% w rFVIII-Fc. Autorzy publikacji wyróżnili wyniki w podgrupie chorych z ciężką HA dla oceny częstości krwawień i zużycia leku.

W badaniu *Olivieri 2020* ponad 95% pacjentów stanowili nastolatki i dorośli, a dzieci < 12 lat było mniej niż 5%. W badaniu *Simpson 2020* i *Yan 2020* dzieci < 12 lat było nieco więcej – 12,5%, pozostałe 87,5% włączonych pacjentów stanowiły osoby ≥ 12 roku życia. Średnia wieku włączonych pacjentów w obu badaniach wynosiła około 30 lat. W badaniach wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji, nie wyróżniano wyników w różnych podgrupach wiekowych.

W badaniu *Olivieri 2020* średnia masa ciała pacjentów leczonych rFVIII-SC wynosiła 75,6 kg, a rFVIII-Fc była mniejsza – 69,5 kg. W badaniu amerykańskim było odwrotnie, średnia masa leczonych pacjentów była mniejsza u chorych leczonych rFVIII-SC niż rFVIII-Fc, odpowiednio 60,3 kg i 72,3 kg.

Średni czas obserwacji w badaniach wynosił do roku czasu – w *Olivieri 2020* 47 tygodni w grupie rFVIII-SC i 52 tygodnie w grupie rFVIII-Fc, a w *Simpson 2020* i *Yan 2020* odpowiednio 43 tygodnie i 52 tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową włączonych pacjentów.

Tabela 28. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020* – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.

Badanie	rFVIII-SC	rFVIII-Fc
<i>Olivieri 2020</i>	N = 40	N = 47

Badanie	rFVIII-SC	rFVIII-Fc
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	N = 40	N = 40
Średni wiek (SD) [lata]		
<i>Olivieri 2020</i>	29,9 (12,4)	32,0 (15,4)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	28,7 (16,1)	30,8 (15,1)
Liczba pacjentów w wieku ≥12 lat		
<i>Olivieri 2020</i>	39 (97,5%)	45 (95,7%)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	35 (87,5%)	35 (87,5%)
Liczba pacjentów w wieku <12 lat		
<i>Olivieri 2020</i>	1 (2,5%)	2 (4,3%)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	5 (12,5%)	5 (12,5%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]		
<i>Olivieri 2020</i>	75,6 (13,2)	69,5 (16,2)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	60,3 (18,0)	72,3 (24,9)
HA o nasileniu ciężkim, n (%)		
<i>Olivieri 2020</i>	12 (30,0%)	20 (42,6%)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	35 (87,5%)	33 (82,5%)
HA o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, n (%)		
<i>Olivieri 2020</i>	28 (70,0%)	27 (57,4%)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	5 (12,5%)	7 (17,5%)
Średni czas trwania obserwacji (zakres) [tygodnie]		
<i>Olivieri 2020</i>	47 (8-78)	52 (52-52)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>	43 (16-97)	52 (52-52)

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

W badaniach oceniano profilaktyczne stosowanie rekombinowanych produktów czynnika krzepnięcia VIII (rFVIII) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach leczenia hemofilii w Niemczech i USA. W niniejszym raporcie przedstawiono tylko dane dla rFVIII-SC (produkt Afstyła) i rFVIII-Fc (produkt Elocta). W badaniach nie podano informacji o zalecanej dawce leków.

Tabela 29. Produkty lecznicze stosowane w badaniach *Olivieri 2020*, *Simpson 2020 i Yan 2020* – uwzględnione w raporcie; lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne.

<i>Olivieri 2020</i>	<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>
Profilaktyka pierwotna	Profilaktyka pierwotna

<i>Olivieri 2020</i>	<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>
<ul style="list-style-type: none"> • rVIII-SC – produkt Afstyla (n = 40) • rFVIII-Fc – produkt Elocta (n = 47) • octocog alfa (Advate, rFVIII; n = 58) • octocog alfa (BAY 81-8973; Kovaltry, n = 40) • moroctocog alfa (ReFacto, n = 40) 	<p>W publikacji <i>Yan 2020</i> przedstawiono porównanie długodziałających FVIII ze standardowymi FVIII, natomiast w <i>Simpson 2020</i> przedstawiono tylko dane dla długodziałających FVIII.</p> <p>Produkty długodziałające</p> <ul style="list-style-type: none"> • rVIII-SC – produkt Afstyla (n = 40) • rFVIII-Fc – produkt Elocta (n = 40) • PEG-rFVIII – produkt Adynovate (n = 40) <p>Produkty standardowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octocog alfa (n = 40) • BAY 14-2222 (n = 40) • BAY 81-8973 (n = 40)

W niniejszym raporcie uwzględniano tylko dane dla produktów **rVIII-SC** i **rFVIII-Fc**.

W badaniu *Olivieri 2020* u pacjentów z ciężką HA większość chorych otrzymywała rFVIII-SC i rFVIII-Fc ≤ 2x/tydzień – odpowiednio 66,6% i 70,0%; 20% pacjentów z grupy rFVIII-Fc z ciężką HA otrzymywało lek co 3 dni (Q3D). W badaniu amerykańskim (publikacja *Simpson 2020*) 62,9% pacjentów z ciężką postacią HA otrzymywało rFVIII-SC 2x/tydzień, a 28,9% 3x/tydzień, natomiast odsetek chorych z taką częstością podania rFVIII-Fc wynosił odpowiednio 36,4% i 27,3%.

Tabela 30. Częstość podawania leku; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020*.

Badanie	Częstość podawania leku	rFVIII-SC	rFVIII-Fc
<i>Olivieri 2020</i>		N = 12	N = 20
	Q3D	0 (0,0%)	4* (20%)
	Q2D	2* (16,7%)	0 (0,0%)
	3x/tydzień	2* (16,7%)	2* (10%)
	2x/tydzień	8* (66,6%)	13* (65%)
	1x/tydzień	0 (0,0%)	1* (5%)
<i>Simpson 2020 i Yan 2020</i>		N = 35	N = 33
	3x/tydzień	22 (62,9%*)	12 (36,4%*)
	2x/tydzień	10 (28,6%*)	9 (27,3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.4 Skuteczność kliniczna

W badaniach w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano częstość epizodów krwawień, również krwawień spontanicznych (tylko w *Olivieri 2020*) oraz zużycie leku. W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych.

Tabela 31. Definicje punktów końcowych; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020*.

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Średnia roczna częstość krwawień (ABRs)	Częstość krwawień przeliczano na rok dzieląc liczbę zdarzeń przez liczbę miesięcy w okresie, z którego pochodziły dane i mnożąc przez 12	wyniki w podgrupie chorych z ciężką HA: ocena w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>
Średnia roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBRs)	Częstość krwawień spontanicznych przeliczano na rok dzieląc liczbę zdarzeń przez liczbę miesięcy w okresie, z którego pochodziły dane (2-12 mies.) i mnożąc przez 12	wyniki w podgrupie chorych z ciężką HA: ocena w badaniu <i>Olivieri 2020</i>
Zużycie leku	Dawkę i częstość podań sprawdzano na najbardziej aktualnej receptynie: profilaktyczne zużycie leku było standaryzowane przez pomnożenie dawki na wlew przez liczbę wlewów na tydzień i podzielenie przez masę ciała pacjenta (kg), raportowane w jednostkach międzynarodowych (IU) produktu na kg masy ciała na tydzień [IU/kg/tydzień]	wyniki w podgrupie chorych z ciężką HA: ocena w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>

6.4.1 Epizody krwawień

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące rocznej częstości krwawień oraz krwawień spontanicznych u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. W badaniach, oprócz median i zakresów, dostępne były wyniki w postaci wartości średnich i odchylenia standardowego, co umożliwiło obliczenie stosunku częstości (*rate ratio*) pomiędzy interwencjami (rFVIII-SC vs rFVIII-Fc) oraz przeprowadzenie metaanalizy wyników z badań. Autorzy obydwu badań podali również liczbę i odsetek chorych uzyskujących roczną częstość krwawień równą zero – możliwe więc było porównanie prawdopodobieństwa uzyskania tego punktu końcowego pomiędzy grupami.

Tabela 32. Roczna częstość epizodów krwawień u pacjentów z ciężką HA; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020*.

Badanie	rFVIII-SC	rFVIII-Fc	proporcja (95% CI)*
Roczna częstość krwawień (ABR) u chorych z ciężką HA			
	średnia (SD)	0,3 (0,7)	0,8 (1,5)
		rate ratio = 0,375 (95% CI: 0,114; 1,235)*	
<i>Olivieri 2020</i>	Cała populacja z ciężką HA	mediana (zakres)	N = 12
		0,0 (0,0-2,0)	N = 20
	ABR = 0	9 (75,0%)	13 (65,0%)
		RB = 1,15 (95% CI: 0,73; 1,82); p = 0,5406*	

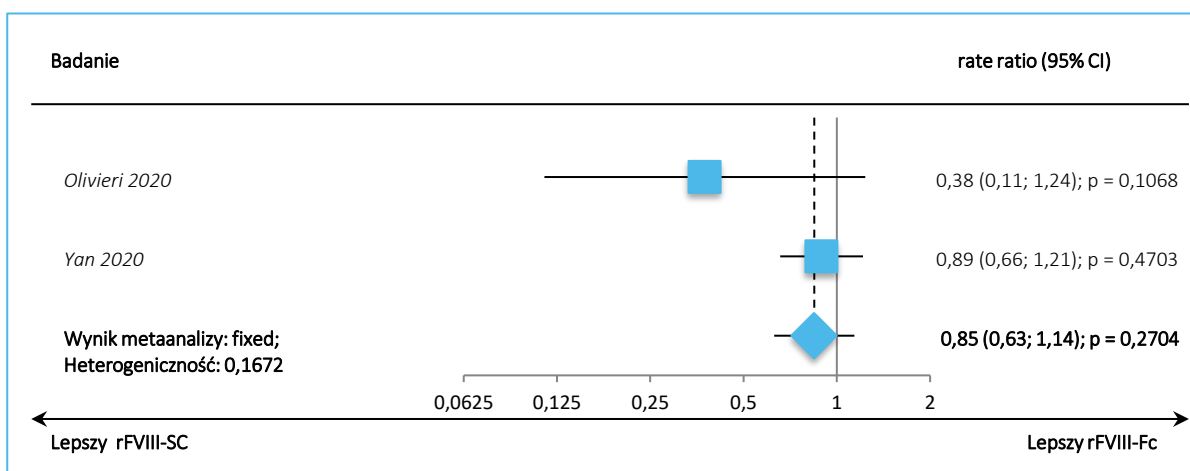
Badanie		rFVIII-SC		rFVIII-Fc		proporcja (95% CI)*	
Yan 2020	Cała populacja z ciężką HA	średnia (SD)		2,5 (3,0)		2,8 (3,0)	rate ratio = 0,893 (95% CI: 0,656; 1,215)*
		mediana (zakres)	N = 35	2,0 (0,0-12,0)	N = 33	2,0 (0,0-12,0)	–
		ABR = 0		10 (28,6%)		8 (24,2%)	RB = 1,18 (95% CI: 0,53; 2,62); p = 0,6869*
Simpson 2020	ABR u pacjen- tów z dawko- waniem leku 2x/tydzień	mediana		1,5		1,0	–
		średnia	N = 22	2,3	N = 12	2,2	rate ratio = 1,045 (95% CI: 0,648; 1,688)*
	ABR u pacjen- tów z dawko- waniem leku 3x/tydzień	mediana		2,0		2,0	–
		średnia	N = 10	3,1	N = 9	3,1	rate ratio = 1,000 (95% CI: 0,592; 1,689)*
Roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR) u chorych z ciężką HA							
Olivieri 2020	Cała populacja z ciężką HA	średnia (SD)		0,1 (0,3)		0,4 (1,0)	rate ratio = 0,250 (95% CI: 0,034; 1,857)*
		mediana (zakres)	N = 12	0,0 (0,0-1,0)	N = 20	0,0 (0,0-4,0)	–
		AsBR = 0		11 (91,7%)		17 (85,0%)	RB = 1,08 (95% CI: 0,84; 1,39); p = 0,5554*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Roczna częstość krwawień (ABR) u chorych z ciężką HA

Średnie wartości ABR w badaniu *Olivieri 2020* wyniosły 0,3 (SD: 0,7) i 0,8 (SD: 1,5) odpowiednio w grupach rFVIII-SC i rFVIII-Fc, mediana wyniosła 0,0 w obu grupach. Natomiast *Yan 2020* w średnie ABR wyniosło 2,5 (SD: 3,0) w grupie rFVIII-SC i 2,8 (SD: 3,0) w rFVIII-Fc, mediana w obu grupach była równa 2,0. Obliczony stosunek częstości ABR (*rate ratio*) pomiędzy grupami rFVIII-SC a rFVIII-Fc wyniósł w badaniu *Olivieri 2020* – 0,375 (95% CI: 0,114; 1,235), a w *Yan 2020* – 0,893 (95% CI: 0,656; 1,215). Wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza stosunku rocznej częstości krwawień pomiędzy chorymi leczonymi rFVIII-SC a rFVIII-Fc wyniosła 0,85 (95% CI: 0,63; 1,14), p = 0,2704. Wynik nie był istotny statystycznie. Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Metaanaliza stosunku rocznej częstości krwawień; lonoctocog alfa vs efmorococog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020*.

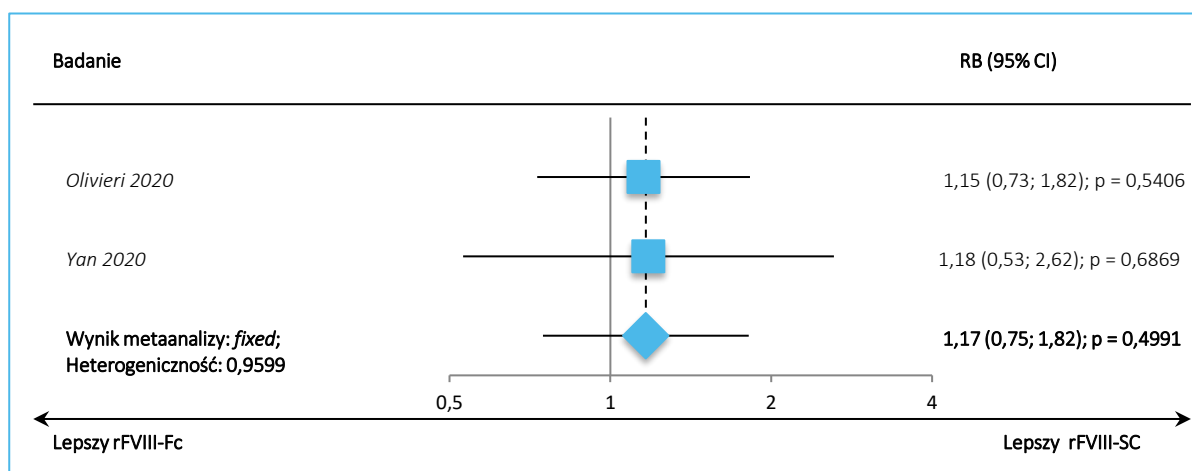


W amerykańskim badaniu (publikacja *Simpson 2020*) podano również wyniki ABR u chorych z ciężką postacią HA w podgrupach z dawkowaniem leku 2x/tydzień (8 chorych w grupie rFVIII-SC i 13 chorych w grupie rFVIII-Fc) i 3x/tydzień (po 2 pacjentów w obu grupach). U chorych otrzymujących lek 2x/tydzień mediana ABR wyniosła 1,5 w grupie rFVIII-SC i 1,0 w grupie rFVIII-Fc, a średnia odpowiednio 2,3 i 2,2. Obliczony stosunek częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,045 (95% CI: 0,648; 1,688), wynik nieistotny statystycznie. Natomiast u chorych otrzymujących lek 3x/tydzień mediana ABR wyniosła 2,0 w obydwu grupach, a średnia 3,1 również w obu grupach. Obliczony stosunek częstości (*rate ratio*) pomiędzy grupami rFVIII-SC i rFVIII-Fc wyniósł 1,000 (95% CI: 0,592; 1,689), wynik nie był istotny statystycznie.

Brak krwawień w okresie średniorocznym (ABR = 0)

Roczną częstość krwawień równą 0 w badaniu *Olivieri 2020* uzyskało 75,0% chorych leczonych rFVIII-SC i 65,0% leczonych rFVIII-Fc: RB = 1,15 (95% CI: 0,73; 1,82); p = 0,5406, a w *Yan 2020* odpowiednio 28,6% i 24,2%: RB = 1,18 (95% CI: 0,53; 2,62); p = 0,6869 – różnice nie były istotne statystycznie. Metaanaliza (wyniki przedstawione na poniższym wykresie) prawdopodobieństwa uzyskania rocznej częstości krwawień wynoszącej 0 pomiędzy chorymi leczonymi rFVIII-SC a rFVIII-Fc wyniosła RR = 1,17 (95% CI: 0,75; 1,82), p = 0,4991. Wynik nie był istotny statystycznie.

Wykres 5. Metaanaliza braku krwawień w okresie średniorocznym (ABR = 0); lonoctocog alfa vs efmorococog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020*, *Simpson 2020* i *Yan 2020*.



Roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR) u chorych z ciężką HA

Wyniki tego punktu końcowego przedstawiono tylko w badaniu *Olivieri 2020*. Średnia AsBR u chorych leczonych rFVIII-SC wyniosła 0,1 (SD: 0,3) w porównaniu do 0,4 (SD: 1,0) u chorych leczonych rFVIII-Fc. Obliczony stosunek częstości AsBR pomiędzy grupami wyniósł 0,250 (95% CI: 0,034; 1,857) – nie był to wynik istotny statystycznie. W obu grupach mediana AsBR była równa 0,0. AsBR równe 0 uzyskało 91,7% chorych leczonych rFVIII-SC i 85,0% pacjentów leczonych rFVIII-Fc. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania AsBR = 0 w grupie rFVIII-SC w porównaniu do rFVIII-Fc wyniosło 1,08 (95% CI: 0,84; 1,39) i nie było istotne statystycznie, p = 0,5554.

6.4.2 Zużycie leku

Dane o zużyciu leków u chorych z ciężką postacią HA przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości zakresów zostały odczytane z wykresów.

Tabela 33. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa vs efmorococog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Olivieri 2020* i *Simpson 2020*, *Yan 2020*.

Badanie		rFVIII-SC		rFVIII-Fc		MD*
Zużycie leku [IU/kg/tydzień] u chorych z ciężką HA						
<i>Olivieri 2020</i>	Cała populacja z ciężką HA	średnia	83,2		97,2	-14,00*
		mediana (zakres)	N = 12 81,7 (47,85-126,32^)	N = 20	88,7 (50,24-180,38^)	–
<i>Yan 2020</i>	Cała populacja z ciężką HA	średnia	N = 35 90,1 (32,9)	N = 33	107,8 (39,4)	-17,70 (95% CI: -35,01; -0,39); p = 0,0450*

Badanie			rFVIII-SC		rFVIII-Fc	MD*
	mediana		89,6 (15,41-165,21 [^])		112,9 (41,09-176,37 [^])	–
Simpson 2020	ABR u pacjentów z dawkowaniem leku 2×/tydzień	średnia N = 22	81,2	N = 12	106,7	-25,5*
	ABR u pacjentów z dawkowaniem leku 2×/tydzień	średnia N = 10	125,8	N = 9	151,4	-25,6*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane odczytane z wykresu.

W badaniu *Oliveri 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 83,2 IU/kg/tydzień, a średnie zużycie rFVIII-Fc 97,2 IU/kg/tydzień, obliczona różnica średnich wyniosła -14,0 IU/kg/tydzień. Mediany zużycia leku wyniosły odpowiednio 81,7 IU/kg/tydzień (zakres: 47,85-126,32) i 88,7 IU/kg/tydzień (zakres: 50,24-180,38). Natomiast w badaniu *Yan 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 90,1 (SD: 32,9) IU/kg/tydzień, a zużycie rFVIII-Fc 107,8 (SD: 39,4). Obliczona pomiędzy grupami średnia różnica wyniosła -17,70 (95% CI: -35,01; -0,39); wynik istotny statystycznie, $p = 0,0450$. Mediany zużycia leku wyniosły odpowiednio 89,6 (zakres: 15,41-165,21). W pacjentów z dawkowaniem leku 2×/tydzień zużycie leku było mniejsze niż u pacjentów z dawkowaniem 3×/tydzień – dla rFVIII-SC średnie zużycie wyniosło 81,2 i 125,8 IU/kg/tydzień odpowiednio u chorych otrzymujących lek 2× i 3×/tydzień, a dla rFVIII-Fc odpowiednio 106,7 i 151,4 IU/kg/tydzień (publikacja *Simpson 2020*).

W obydwu badaniach zużycie rFVIII-SC było liczbowo mniejsze w porównaniu do zużycia rFVIII-Fc. Również obliczona różnica średnich (dla danych z *Yan 2020*) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść rFVIII-SC.

7 Lonoctocog alfa (Afstyla) vs efmoroctocog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat

7.1 Zakres analiz porównania pośredniego

Zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania badań pierwotnych próby *Klamroth 2016* oraz *A-LONG (Mahlangu 2014)* pozwoliły na porównanie (przez wspólny komparator – lek Advate) farmakokinetyki leków Afstyla oraz Elocta u osób płci męskiej w wieku ≥ 12 lat, chorujących na ciężką postać hemofilii A, którzy otrzymywali wcześniej leczenie preparatami VIII czynnika krzepnięcia krwi. Były to badania polegające na ocenie farmakokinetyki poszczególnych preparatów po podaniu pojedynczej dawki u tych samych chorych.

W analizie porównania pośredniego wykorzystano parametry farmakokinetyczne oceniane w obu badaniach: odzysk przyrostowy (IR), czas półtrwania leku ($t_{1/2}$), klirens (CL), średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT) oraz objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}). Z uwagi na brak odpowiednich danych odnośnie bezpieczeństwa w badaniu *A-LONG* (Elocta vs Advate), nie przeprowadzono porównania pośredniego bezpieczeństwa obu terapii.

W odnalezionych badaniach wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych przedstawiono w postaci średnich geometrycznych, natomiast efekt pomiędzy analizowanymi grupami obliczano jako stosunek średnich geometrycznych (GMR, z ang. *geometric means ratio*). Aby wykonać porównania pośrednie leków Afstyla oraz Elocta, obliczano najpierw GMR (wraz z 95% przedziałem ufności) dla danego parametru dla porównania Afstyla vs Advate, następnie GMR dla porównania Elocta vs Advate, a następnie wykorzystywano obie te wartości GMR w celu oszacowania pośredniego efektu Afstyla vs Elocta. W przypadku gdy w badaniu nie raportowano bezpośrednio GMR, lub nie przedstawiono przedziału ufności dla tego parametru, brakujące dane przeliczano z dostępnych wartości według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2020*). W szczególności, w przypadku badania *Klamroth 2016* konieczne było odtworzenie przedziału ufności z podanej wartości p dla efektu pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku badania *A-LONG* wartość p podano jedynie dla oceny różnic w czasie półtrwania oraz klirensie – dla tych parametrów przedziały ufności obliczono bezpośrednio z tych wartości istotności statystycznej p, natomiast dla pozostałych parametrów ocenianych w tym badaniu przedziały ufności obliczano wykorzystując współczynnik korelacji wyznaczony z danych dla czasu półtrwania oraz klirensu – również według metody opisanej w podręczniku Cochrane. Wszystkie przekształcenia danych wykonywano na skali logarytmicznej, z uwagi na charakter ocenianych parametrów (średnie geometryczne).

W badaniu *Klamroth 2016* analizę przedstawiono w dwóch wariantach: skorygowanym o wartości wyjściowe (analiza „corrected”), oraz nieskorygowanym („uncorrected”) – w związku z tym, wyniki porównania pośredniego również przedstawiono w dwóch wariantach, w zależności od danych wykorzystanych po stronie leku Afstyła.

Odnaleziono również badanie *Powell 2012*, w którym oceniano porównanie produktu Elocta z produktem Advate w populacji chorych na ciężką hemofilię A, jednak w badaniu tym zastosowano dwie dawki produktów VIII, które nie odpowiadały dawkom zastosowanym w badaniu *Klamroth 2016* dla Afstyli – w próbie *Powell 2012* oceniono dawkę 25 IU/kg oraz 65 IU/kg. Niemniej jednak, w ramach dodatkowej analizy, zestawiono również porównanie pośrednie przy wykorzystaniu danych z tego badania dla dawki 65 IU/kg – wyniki tych dodatkowych analiz zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu. W ramach tej analizy udało się również porównać bezpieczeństwo leków Afstyła oraz Elocta, w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

7.2 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Klamroth 2016* stanowiło pierwszą część większego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa – *Mahlangu 2016*. Próba miała na celu analizę parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leku Afstyła i porównanie ich z oceną PK po podaniu jednej dawki produktu Advate. W badaniu wzięło udział 27 dorosłych chorych na ciężką postać HA, spośród nich 26 włączono do drugiego etapu badania *Mahlangu 2016*. Z kolei badanie *A-LONG* (opisane w publikacji *Mahlangu 2014*) było dużą próbą kliniczną, częściowo randomizowaną, mającą na celu ocenę leku Elocta stosowanego zarówno w profilaktyce krwawień, jak również w doraźnym podaniu. W ramach tego badania, niewielka podgrupa chorych (n = 28) została wybrana do sekwencyjnej oceny farmakokinetyki po pojedynczym podaniu leków Advate oraz Elocta. Większość informacji o ocenie farmakokinetycznej prowadzonej w badaniu *A-LONG*, w tym szczegółowe wyniki, uzyskano z tabel zamieszczonych na stronie clinicaltrials.gov (*ClinicalTrials 2021*). W obu badaniach ocenę farmakokinetyki wykonano sekwencyjnie, w tej samej grupie pacjentów otrzymujących najpierw lek Advate, a po okresie wymywania – lek Elocta.

Obie próby były międzynarodowymi próbami klinicznymi; w przypadku badania *Klamroth 2016* większość pacjentów włączono w ośrodkach w Niemczech i USA (n=11 i 9), pozostali (n=4 i 3) włączeni zostali we Włoszech i Austrii. Badanie finansowała firma CSL Behring GmbH, natomiast sponsorem próby *A-LONG* była firma Biogen Idec. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje odnośnie metodyki analizy farmakokinetycznej obu badań.

Tabela 34. Charakterystyka metodyki badań (analiz) uwzględnionych w porównaniu pośrednim leków Afstyła oraz Elocta.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT /Ocena w skali NOS	Okres obserwacji	Liczba chorych	Analiza	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Klamroth 2016</i>	prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną	IIC / D****, C**, E***	ocena PK po pojedynczym podaniu leku	27	PK, bezpieczeństwo	wieloośrodkowe, międzynarodowe	CSL Behring GmbH
<i>A-LONG</i>	prospektywne badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (sekwencyjne podanie ocenianych interwencji) – w przypadku oceny PK	IVC / NICE: 7/8	ocena PK po pojedynczym podaniu leku	28	PK	wieloośrodkowe	Biogen Idec

Do analizy farmakokinetycznej oraz oceny bezpieczeństwa w badaniu *Klamroth 2016* włączono 27 chorych, natomiast w badaniu *A-LONG* podgrupa wybrana do oceny farmakokinetyki liczyła początkowo 30 osób, ale ostatecznie komplet wyników (ocenę po podaniu preparatu Advate oraz leku Elocta) uzyskano dla 28 (93,3%) pacjentów. Podsumowanie przepływu chorych w ramach analiz uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Klamroth 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączenie do badania: N=27 ▪ Włączenie do analizy PK i bezpieczeństwa: N=27 (100%)
<i>A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ocenie sekwencyjnej farmakokinetyki uwzględniono 30 chorych, spośród których ocenę zarówno dla leku Elocta, jak i Advate udało się wykonać dla 28 (93,3%) osób

7.3 Charakterystyka włączonej populacji

7.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego były bardzo zgodne. W obu uwzględniono pacjentów płci męskiej w wieku przynajmniej 12 lat (przy czym w badaniu *Klamroth 2016* uwzględniono chorych w wieku 18-65 lat), chorych na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność czynnika VIII < 1% normy. W badaniu *Klamroth 2016* chorzy musieli być wcześniej leczeni produktem zawierającym czynnik VIII przez przynajmniej 150 dni ekspozycji, natomiast w próbie *A-LONG*

zaznaczono jedynie, że chorzy musieli otrzymywać wcześniejsze leczenie profilaktyczne lub doraźne, bez definiowania czasu ekspozycji. Chorzy, u których wykryto obecność inhibitora byli wykluczani z opisywanych badań. Szczegółowe kryteria włączenia oraz kryteria wykluczenia zastosowane w opisywanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Kryteria selekcji w badaniach *Klamroth 2016* oraz *A-LONG*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Klamroth 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII <1% normy ▪ wiek: 18-65 lat ▪ wcześniej leczeni czynnikiem VIII, ≥ 150 EDs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność inhibitora
<i>A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII <1% normy ▪ wiek: ≥ 12 lat ▪ wcześniej leczeni profilaktycznie lub doraźnie ▪ ≥ 12 epizodów krwawień w ciągu roku poprzedzającego badanie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reakcje nadwrażliwości na inne, wcześniej stosowane preparaty FVIII ▪ obecność inhibitora w wywiadzie ▪ inne zaburzenia krzepliwości krwi

7.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *Klamroth 2016* włączono 27 chorych na ciężką postać hemofilii A, o średnim wieku wynoszącym 35,4 lat (zakres: 19-60). Średnia masa ciała ocenianych pacjentów wynosiła 77,86 kg (zakres: 59-100), a średnia wartość BMI 24,71 kg/m² (zakres: 18,7-30). Ponad 90% włączonych pacjentów stanowili chorzy rasy białej, włączono dwóch (7,4%) Afro-Amerykanów. Wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni produktami zawierającymi FVIII, około połowa otrzymywała lek doraźnie w przypadku krwawienia, a pozostali stosowali leczenie profilaktyczne. Charakterystykę populacji tego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *Klamroth 2016*.

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

W przypadku badania *A-LONG*, nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki podgrupy 28 pacjentów uwzględnionych w ocenie farmakokinetycznej.

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

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

W badaniu *A-LONG*, w podgrupie chorych biorących udział w ocenie farmakokinetycznej zastosowano takie samo dawkowanie. Chorzy otrzymywali lek Advate w dawce 50 IU/kg (po okresie wymywania przynajmniej 4 dni), po czym następowała ocena farmakokinetyczna (do 72 godzin po podaniu leku). Następnie następował okres wymywania (przynajmniej 4 dni), po którym pacjenci otrzymywali lek Elocta, również w dawce 50 IU/kg. Po podaniu oceniano parametry farmakokinetyczne do 120 godzin i dodatkowo ocenę farmakokinetyczną powtórzono po kolejnych 12-24 tygodniach.

Tabela 38. Opis interwencji ocenianej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim leków Afstyla oraz Elocta.

Badanie	Okres wypłukiwania (<i>washout</i>)	Interwencja pierwsza	Okres wypłukiwania (<i>washout</i>)	Interwencja druga	Włączenie do drugiego etapu badania
<i>Klamroth 2016</i> , N=27	4 dni	octocog alfa, produkt Advate, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	≥ 4 dni	lonoctocog alfa, produkt Afstyla, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	N=26 (96,3%*)
		próbki krwi pobierane bezpośrednio przed podaniem leku i 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 48 i 72 h po podaniu leku			-
<i>A-LONG</i> , N = 28	≥ 4 dni	octocog alfa, produkt Advate, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	≥ 4 dni	efmorocog alfa, produkt Elocta, dawka 50 IU/kg, jeden wlew	-
		<ul style="list-style-type: none"> parametry farmakokinetyczne mierzono przez 72 godziny (po 10 lub 30 minutach, 1 godzinie, następnie po 6, 24, 48 i 72 godzinach) w przypadku leku Advate, oraz przez 120 godzin (po 10 lub 30 minutach, 1 godzinie, następnie po 6, 24, 72, 96 oraz 120 godzinach) w przypadku leku Elocta – dla tego drugiego leku, ocenę powtórzono po 12-24 tygodniach 			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.5 Farmakokinetyka (PK)

W badaniu *Klamroth 2016* analiza parametrów farmakokinetycznych bazowała na aktywności czynnika VIII zmierzonej za pomocą testu chromogennego w centralnym laboratorium. Wartości poszczególnych parametrów zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII, indywidualne dla każdego pacjenta. Mimo iż wszyscy włączeni pacjenci mieli aktywność FVIII < 1% normy, resztkowe aktywności FVIII z poprzednich podań leków przed badaniem mogły spowodować nieoczekiwanie wysoką aktywność FVIII przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej korekty (*overcorrection*), ocenę niektórych parametrów należy interpretować przy użyciu wartości nieskorygowanych o wyniki początkowe – AUC, $t_{1/2}$, CL, V_{ss} i MRT. Parametry PK uzyskane głównie z wczesnych punktów czasowych – C_{max} , IR – najlepiej odzwierciedlają wartości skorygowane względem wartości początkowych. Wyniki oceny farmakokinetycznej zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ocena parametrów farmakokinetycznych, z uwzględnieniem korekcji i bez; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie *Klamroth 2016*.

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

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

W przypadku odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obydwoma lekami, zarówno w analizie uwzględniającej korekcję na wartości początkowe, jak

i w analizie bez korekcji. Średnie wartości po podaniu produktu Advate i Afstyła wyniosły odpowiednio 2,32 i 2,24 (IU/dl)/(IU/kg) (analiza z uwzględnieniem korekcji). Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika VIII chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Uzyskanie podobnych wartości dla obu produktów leczniczych oznacza, że leki te mogą osiągać podobną skuteczność po podaniu podobnej wielkości dawek. Również maksymalna aktywność leku nie wykazywała znamienych różnic między lekami (w obydwu analizach) – średnie wartości C_{max} wyniosły 116 i 113 IU/dl, odpowiednio dla produktu Advate i Afstyła (analiza z uwzględnieniem korekcji).

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

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

Szczegóły oceny farmakokinetycznej prowadzonej w ramach badania A-LONG uzyskano z danych zamieszczonych w portalu *clinicaltrials.gov*. Analizę wykonano przy użyciu testu opartego na ocenie krzepnięcia (ang. *one-stage clotting assay*). Ocenę dla produktu Advate prowadzono przed podaniem leku oraz po 30 lub 10 minutach, 1 godzinie, oraz kolejno po 6, 24, 48 oraz 72 godzinach. W przypadku leku Elocta, ocenę prowadzono przed podaniem, po 30 lub 10 minutach od podania, następnie po 1 godzinie oraz kolejno po 6, 24, 72, 96 oraz 120 godzinach. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Ocena parametrów farmakokinetycznych; badanie A-LONG.

Oceniany parametr	Średnie geometryczne (95% CI)		p
	Elocta (N = 28)	Advate (N = 28)	
$t_{1/2}$, [h]	18,97 (17,03; 21,12)	12,43 (11,14; 13,86)	p < 0,001
CL [ml/h·kg]	1,95 (1,71; 2,22)	3,04 (2,71; 3,41)	p < 0,001
MRT [h]	25,15 (22,65; 27,91)	16,84 (15,22; 18,63)	bd

Oceniany parametr	Średnie geometryczne (95% CI)		p
	Elocta (N = 28)	Advate (N = 28)	
IR [IU/dl·IU·kg]	2,24 (2,11; 2,38)	2,35 (2,21; 2,50)	bd
V _{ss} [ml/kg]	49,10 (46,60; 51,70)	51,20 (47,20; 55,50)	bd

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*; $t_{1/2}$ – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

Czas półtrwania produktu Elocta był około 1,5 razy dłuższy niż czas półtrwania produktu Advate: 18,97 (95% CI: 17,03; 21,12) vs 12,43 (11,14; 13,86), co stanowiło istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$). Klirens z kolei był około 1,5 razy mniejszy w przypadku długodziałającego leku Elocta, a różnice również były istotne statystycznie: 1,95 (95% CI: 1,71; 2,22) vs 3,04 (95% CI: 2,71; 3,41). Obserwowano również wyraźnie wyższy czas pozostawania leku w organizmie w przypadku leku Elocta (około 25 godzin vs 17 godzin), co wynikało z dłuższego czasu półtrwania tego leku, ale dla tego punktu nie przedstawiono oceny istotności. Parametry IR oraz V_{ss} były liczbowo podobne pomiędzy ocenianymi interwencjami, ale również nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej ich porównania.

7.6 Bezpieczeństwo

7.6.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu A-LONG nie przedstawiono danych pozwalających ocenić bezpieczeństwo porównania leków Elocta oraz Advate w podgrupie chorych uwzględnionych w ocenie farmakokinetyki obu leków.

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

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

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie *Klamroth 2016*.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.6.2 Ryzyko powstawania inhibitorów

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

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

Tabela 42. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa i octocogu alfa; badanie *Klamroth 2016*.

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

7.6.3 Tolerancja wlewu

W trakcie terapii lonoctocogiem alfa i octocogiem alfa (produkt Afstyla i Advate) w badaniu *Klamroth 2016* nie odnotowano reakcji niepożądanych z miejsca wlewu leków. U żadnego chorego w miejscu podania nie wystąpił rumień, mierzalny obrzęk ani stwardnienie. Pacjenci nie odczuwali swędzenia ani uczucia gorąca w miejscu wlewu leku.

Tabela 43. Tolerancja wlewu leku; lonococog alfa vs octocog alfa; badanie *Klamroth 2016*.

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

5.1 Wyniki porównania pośredniego

7.6.4 Farmakokinetyka (PK)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych dla porównania leków Afstyla oraz Elocta przez wspólny komparator, lek Advate. Przedstawiono stosunek średnich geometrycznych dla danego parametru pomiędzy porównywanymi interwencjami, a wyniki porównania pośredniego przedstawiono w dwóch wariantach – w pierwszym, po stronie leku Afstyla wykorzystano dane z analizy nieskorygowanej o wartości wyjściowe, natomiast w drugim – dane analizy skorygowanej.

Tabela 44. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta.

Porównanie	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyla	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyla
IR, [(IU/dl)/(IU/kg)]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	0,96 (0,89; 1,02)	0,97 (0,90; 1,03)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)	0,95 (0,84; 1,07)	0,95 (0,84; 1,07)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>1,01 (0,88; 1,15)</u>	<u>1,01 (0,88; 1,16)</u>
t_{1/2}, [h]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	1,09 (1,04; 1,14)	1,21 (1,10; 1,32)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)	1,53 (1,22; 1,91)	1,53 (1,22; 1,91)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,71 (0,57; 0,90)</u>	<u>0,79 (0,62; 1,01)</u>
CL, [ml/h·kg]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	0,72 (0,62; 0,83)	0,69 (0,59; 0,81)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)	0,64 (0,51; 0,81)	0,64 (0,51; 0,81)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>1,12 (0,85; 1,47)</u>	<u>1,07 (0,81; 1,42)</u>
MRT, [h]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	1,19 (1,11; 1,29)	1,26 (1,14; 1,40)

Porównanie	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyła	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyła
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)	1,49 (1,22; 1,83)	1,49 (1,22; 1,83)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,80 (0,64; 0,99)</u>	<u>0,85 (0,67; 1,06)</u>
V_{ss}, [ml/kg]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Klamroth 2016)	0,88 (0,82; 0,93)	0,89 (0,83; 0,95)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie A-LONG)	0,96 (0,84; 1,10)	0,96 (0,84; 1,10)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,91 (0,79; 1,06)</u>	<u>0,93 (0,80; 1,08)</u>

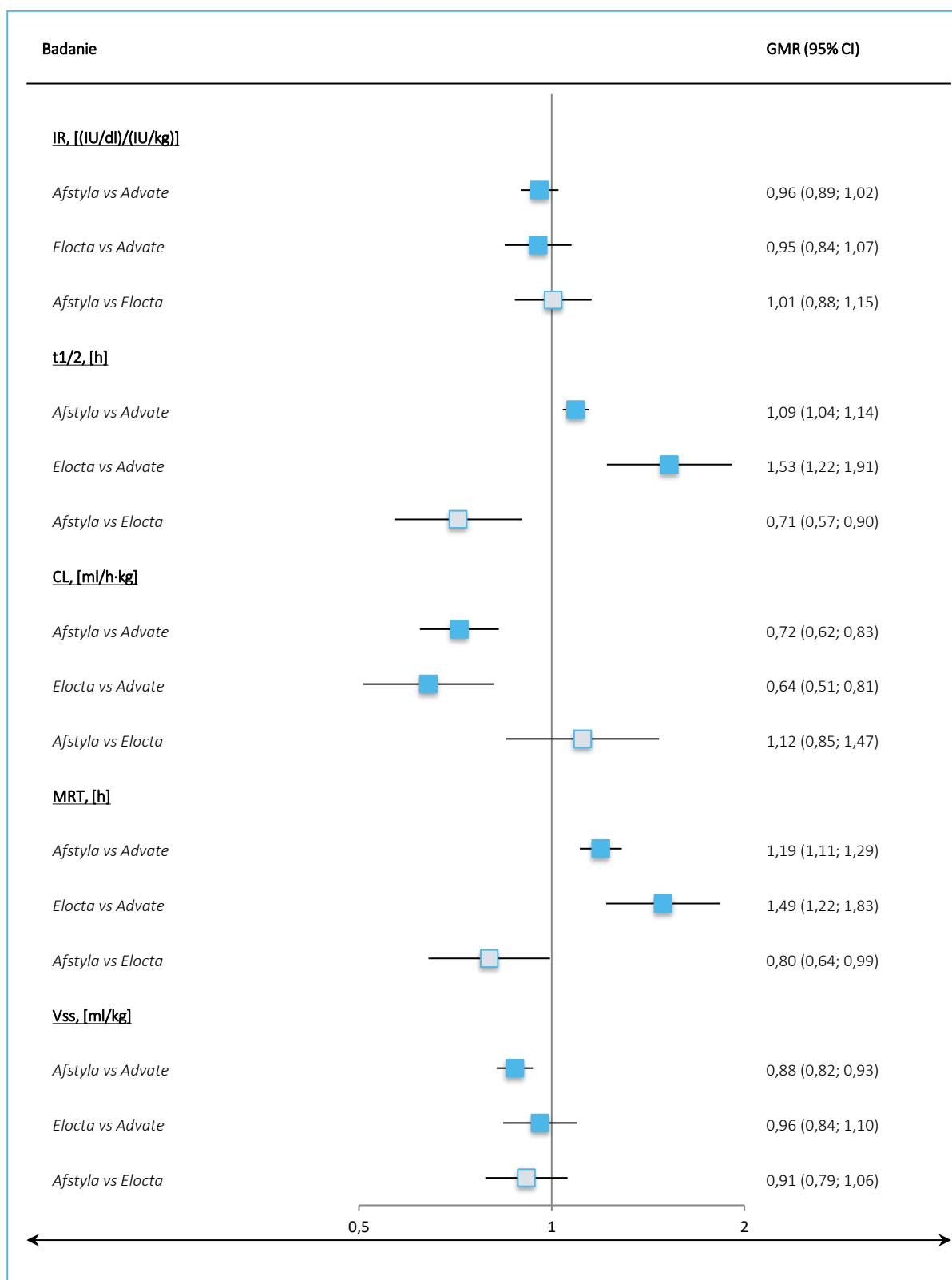
IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*; $t_{1/2}$ – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*).

Ogółem, w większości ocenianych parametrów, produkty Afstyła oraz Elocta charakteryzowały się podobnym profilem farmakokinetycznym. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości odzysku przyrostowego (IR), który określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia – stosunek średnich geometrycznych wartości tego parametru był podobny w przypadku obu leków, zarówno przy wykorzystaniu po stronie leku Afstyła danych nieskorygowanych, GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,15), jak i danych skorygowanych względem wartości wyjściowej: GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,16). W przypadku obu leków obserwowano również podobny klirens (CL): GMR = 1,12 (95% CI :0,85; 1,47) w analizie na podstawie danych nieskorygowanych, oraz 1,07 (95% CI: 0,81; 1,42) w analizie na podstawie danych skorygowanych, a także podobną wartość parametru określającego objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) – GMR wyniosło odpowiednio dla analiz z wykorzystaniem nieskorygowanych oraz skorygowanych danych po stronie Afstyli 0,91 (95% CI: 0,79; 1,06) oraz 0,93 (95% CI: 0,80; 1,08).

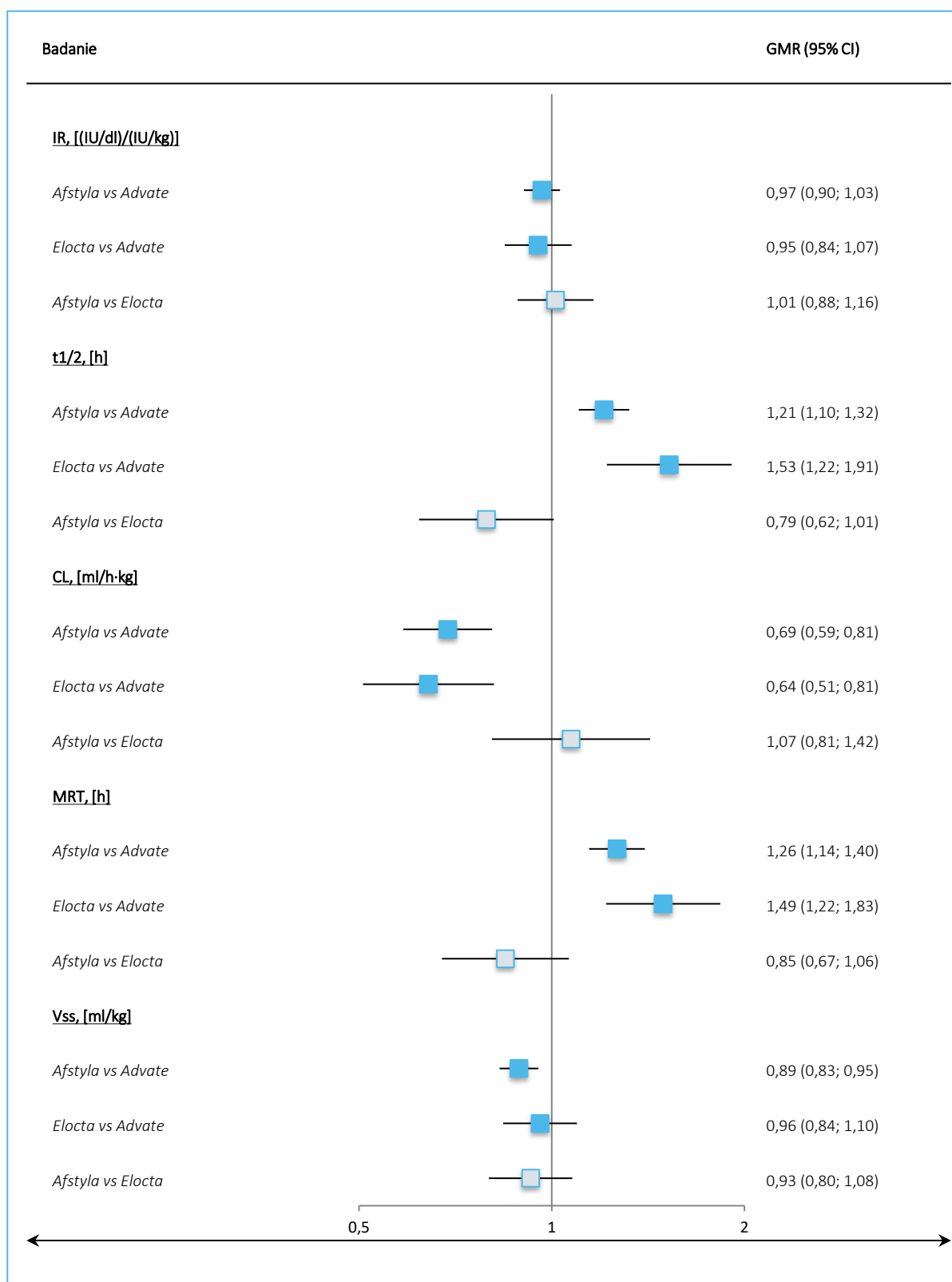
W przypadku wykorzystania po stronie leku Afstyła nieskorygowanych względem wartości wyjściowych danych obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami: stosunek średniego czasu półtrwania ($t_{1/2}$) obu leków wyniósł w tej analizie 0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), natomiast stosunek średniego czasu obecności leku (MRT) wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99). Natomiast istotności statystycznej wyników nie obserwowano, gdy po stronie leku Afstyła wykorzystano dane skorygowane o wartości wyjściowe: GMR = 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) dla oceny czasu półtrwania oraz GMR = 0,85 (95% CI: 0,67; 1,06) dla oceny MRT.

Autorzy badania *Klamroth 2016* zaznaczyli, że takie parametry jak CL i V_{ss}, czas półtrwania czy średni czas obecności leku w organizmie lepiej interpretować w oparciu o nieskorygowane wartości, natomiast parametry takie jak IR – w oparciu o wartości skorygowane.

Wykres 6. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyła vs Elocta, dane po stronie leku Afstyła nie korygowane o wartości wyjściowe.



Wykres 7. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyła vs Elocta, dane po stronie leku Afstyła korygowane o wartości wyjściowe.



8 Lonoctocog alfa (Afstyla) vs efmoroctocog alfa (Elocta) – proste porównanie w populacji dzieci < 12 lat

Z uwagi na fakt, że w odnalezionych badaniach bezpośrednio zestawiających produkty Afstyla oraz Elocta w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej populacja pediatryczna (poniżej 12 roku życia) nie była zbyt licznie reprezentowana (około 8%), a porównanie pośrednie obu produktów było możliwe jedynie dla chorych ≥ 12 roku życia, postanowiono w ramach dodatkowej analizy zestawić ze sobą wyniki oceny leku Afstyla (*Stasyshyn 2017*) z wynikami oceny produktu Elocta w populacji dzieci < 12 roku życia. Wyniki badań dla leku Elocta, prezentujących ocenę w takiej populacji oraz wyniki samego zestawienia obu leków podsumowano w rozdziałach poniżej. Opis badania *Stasyshyn 2017* i jego wyniki opisano w poprzednich rozdziałach. Ze względu na charakter dostępnych danych (badania bez grupy kontrolnej) możliwe było tylko proste zestawienie wyników dla obu interwencji.

7.7 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu o przedłużonym działaniu Elocta, w których przedstawiono wyniki w populacji dzieci < 12 lat: badanie *Kids A-LONG* (opisane w publikacji *Young 2015*) wraz z jego fazą dodatkową *ASPIRE* (publikacje *Nolan 2016*, *Nolan 2020* oraz *Mahlangu 2016a*) oraz badanie *Pouplard 2020*.

Badanie *Kids A-LONG* było dużą, wieloośrodkową próbą kliniczną bez grupy kontrolnej, obejmującą łącznie 71 pacjentów w wieku < 12 roku życia, w ramach której oceniono zarówno farmakokinetykę produktu Elocta (w podgrupie 60 chorych), jak i skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo leczenia tym produktem. Chorzy uczestniczący w tym badaniu mogli następnie kontynuować leczenie w ramach fazy wydłużonej badania – próby *ASPIRE* (wstępne wyniki w publikacji *Nolan 2016*, końcowe w publikacji *Nolan 2020*), która obejmowała również pacjentów z badania *A-LONG* (chorzy ≥ 12 lat, nie uwzględnieni w niniejszym zestawieniu). W publikacji *Mahlangu 2016a* podsumowano informacje o użyciu okołoperacyjnym produktu Elocta wśród pacjentów z badań *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*, ale z uwagi na fakt, że po stronie leku Afstyla nie przedstawiono danych o użyciu okołoperacyjnym leku w populacji pediatrycznej, ostatecznie dane z tej publikacji nie zostały wykorzystane.

Badanie *Pouplard 2020* było dużo mniejszą próbą i uwzględniono w nim 24 osoby w wieku ≤ 12 lat. Badanie to było próbą obserwacyjną obserwacyjnymi i uwzględniono w nim również dodatkowo grupę starszych pacjentów (> 12 lat), którzy nie zostali opisani w niniejszym zestawieniu. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Pouplard 2020* wyróżniono podgrupę pediatryczną obejmującą chorych w wieku 12 lat, co stanowi pewne

ograniczenie, gdyż zarówno w badaniu *Kids A-LONG*, jak i w badaniu *Stasyshyn 2017* po stronie leku Afstyła, grupy pediatryczne obejmowały pacjentów < 12 roku życia. Próby *Pouplard 2020* prezentowała wyniki w ograniczonym zakresie – oceniono jedynie farmakokinetykę pojedynczego podania leku Elocta.

Jakość metodologiczną prób *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE* oceniono na bardzo dobrą (uzyskały 7/8 punktów w skali NICE). Badanie *Pouplard 2020* otrzymało ocenę dobrą (6/8 punktów w skali NICE) z uwagi na retrospektywny charakter. Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Metodyka badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kids A-LONG (Young 2015)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	71**	mediana: 6,12* mies.	23 (8 krajów)	bd.
<i>ASPIRE (Nolan 2016, Nolan 2020, Mahlangu 2016a)</i>	IID, prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	7/8	61@	mediana: 3,2 lat zakres: 0,3-3,9 lat#	wieloośrodkowe	Biogen
<i>Pouplard 2020</i>	IVB, obserwacyjne retrospektywne badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	6/8	24	ocena PK po podaniu pojedynczej dawki leku	13 (Francja)	brak

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym 69 chorych otrzymało produkt Elocta;

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

przedstawiona mediana dotyczy populacji z badania *Kids A-LONG* i oznacza czas obserwacji w samym badaniu *ASPIRE*; mediana skumulowanego okresu obserwacji dla tej grupy (badanie podstawowe + faza dodatkowa) wynosiła 3,5 (zakres: 0,4-4,4) lat; mediana skumulowanej liczby dni ekspozycji dla tej grupy wyniosła 375 (zakres: 42-529) dni, natomiast mediana ta w samym badaniu *ASPIRE* dla chorych z badania *Kids A-LONG* wyniosła 332 (zakres: 18-467).

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o przepływie pacjentów oraz liczebności ocenianej grupy.

Tabela 46. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Kids A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ do badania włączono 71 chorych ▪ 4 (5,6%) chorych przerwało udział w próbie – 1 z powodu AEs, 2 wycofało zgodę, 1 z powodu złamania protokołu. ▪ badanie ukończyło 67 (94,4%) pacjentów.
<i>ASPIRE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ do badania włączono 61 (91,0%) z 67 dzieci, którzy ukończyli próbę <i>Kids A-LONG</i>

Badanie	Przeptyw chorych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w momencie analizy opisanej w publikacji <i>Nolan 2016</i> (data odcięcia danych 6 stycznia 2014 r.) 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 22 (36,1%) chorych, żaden chory nie przerwał przedwcześnie badania do tego punktu czasowego ▪ ostatecznie (<i>Nolan 2020</i>) badanie <i>ASPIRE</i> ukończyło 54 (88,5%) pacjentów pierwotnie włączonych do badania <i>Kids A-LONG</i>: 7 (11,5%) zakończyło badanie przedwcześnie, w tym 2 (3,3%) z powodu naruszenia protokołu, 2 (3,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, oraz 3 (4,9%) z innych przyczyn
<i>Pouplard 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w badaniu uwzględniono łącznie 114 chorych z ciężką hemofilią A ▪ wśród tych chorych, 25 (21,9%) było w wieku ≤ 12 lat, przy czym wyniki oceny PK przedstawiono dla 24 (96,0%) pacjentów

W badaniu *Kids A-LONG* uwzględniono 71 chorych i spośród nich 4 (5,6%) zakończyło przedwcześnie udział w badaniu – przyczynami były zdarzenia niepożądane (1 chory), złamanie zasad protokołu (1 chory) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (2 chorych). Badanie ukończyło więc 67 (94,4%) pacjentów, z czego 61 (91,0%) wzięło następnie udział w badaniu *ASPIRE*. W badaniu *ASPIRE* ostatecznie (dane z końcowej analizy z publikacji *Nolan 2020*) spośród 61 chorych uwzględnionych z badania *Kids A-LONG* próbę ukończyło 54 (88,5%) pacjentów – 7 (11,5%) zakończyło badanie przedwcześnie: 2 (3,3%) z powodu naruszenia protokołu, 2 (3,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (4,9%) z innych przyczyn.

W próbie *Pouplard 2020* podano jedynie informacje o liczbie pacjentów ocenianych w ramach danej analizy. Włączono 114 chorych, wśród których 25 (21,9%) było w wieku ≤ 12 lat, a ocenę farmakokinetyki przedstawiono dla 24 (96%) spośród tych chorych.

7.8 Charakterystyka włączonej populacji

7.8.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

Tabela 47. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	Jednostka chorobowa	Wiek	Wcześniejsze leczenie	Inne	Jednostka chorobowa	Inne
<i>Kids A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy (masa ciała ≥ 13 kg) z ciężką HA (aktywność FVIII $\leq 1\%$ na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie) 	<ul style="list-style-type: none"> <12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 EDs na dowolny rFVIII lub pdFVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę) 	<ul style="list-style-type: none"> brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenie krzepnięcia niż HA reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub Ig IV aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna) klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w badaniu w przyp. osób HIV-dodatnich liczby płytek krwi $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, liczby komórek CD4 $< 200/\mu\text{l}$ oraz wirerii ≥ 400 kopii/ml 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie inhibitora FVIII systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyj. steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w okresie poprzednich 30 dni operacja w okresie 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona)
<i>ASPIRE</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli próbę <i>A-LONG</i> lub <i>Kids A-LONG</i> 	<ul style="list-style-type: none"> PTPs, spełniający kryteria <i>A-LONG</i> i <i>Kids A-LONG</i> 				
<i>Pouplard 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ciężką HA 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie czynnikami VIII krzepnięcia krwi o standardowym czasie działania (w przypadku podgrupy pacjentów wykorzystanej w porównawczej analizie leku Elocta i preparatów o standardowym czasie działania) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	

Dokładne kryteria włączenia oraz wykluczenia przedstawiono jedynie w próbie *Kids A-LONG*. W badaniu tym uwzględniono chłopców w wieku < 12 lat, z ciężką hemofilią typu A oraz masą ciała ≥ 13 kg, którzy otrzymywali poprzednio preparaty VIII przez co najmniej 50 dni ekspozycji. W badaniu wymagano braku obecności inhibitora czynnika VIII i wykluczono chorych z jego obecnością, ponadto wykluczono pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi innymi niż hemofilia A, z reakcjami anafilaktycznymi po podaniu preparatów czynnika krzepnięcia krwi, a także pacjentów z innymi istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi. W badaniu nie mogli uczestniczyć również pacjenci otrzymujący systemowe leczenie immunosupresyjne lub chemioterapeutyczne, pacjenci z zabiegiem chirurgicznym w okresie 30 dni przed skryningiem, oraz chorzy biorący udział w innym badaniu klinicznym oceniającym analizowany lek. W przypadku badania *ASPIRE*, włączono chorych, którzy ukończyli badanie *Kids A-LONG* lub badanie *A-LONG*.

W retrospektywnym badaniu *Pouplard 2020* nie sprecyzowano kryteriów włączenia, ale z przedstawionego opisu ocenianych pacjentów można wywnioskować, że uwzględniono chorych z ciężką hemofilią A bez względu na wiek, uprzednio leczonych (wiadomo, że uprzednie leczenie dotyczyło 47 chorych uwzględnionych w porównawczej analizie leku Elocta oraz preparatów o standardowym czasie działania).

7.8.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółowe informacje na temat charakterystyk pacjentów włączonych do badań dla leku Elocta zamieszczono w kolejnej tabeli (w przypadku próby *Pouplard 2020* przedstawiono charakterystykę całej analizowanej populacji, ponieważ w badaniu nie podano osobno charakterystyki dla populacji dzieci ≤ 12 lat).

Tabela 48. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.

Badanie	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Rasa, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)
<i>Kids A-LONG</i> (N=71)	▪ mediana 5,0 (zakres: 1-11)	▪ mediana 21,30 (zakres: 13,0-59,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 48 (67,6%) ▪ czarna: 9 (12,7%) ▪ azjatycka: 5 (7,0%) ▪ inna: 9 (12,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%) ▪ profilaktyka pierwotna: 63 (88,7%) ▪ 1×tydz.: 3 (4,8%) ▪ 2×tydz.: 13 (20,6%) ▪ 3×tydz.: 31 (49,2%) ▪ EOD: 16 (25,4%)
<i>ASPIRE</i> [^]				
<6 lat (N=30)	▪ mediana 4,5 (zakres: 2-6)	▪ bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 20 (66,7%) ▪ czarna: 4 (13,3%) ▪ azjatycka: 3 (10,0%) ▪ inna: 3 (10,0%) 	▪ pacjenci kontynuujący leczenie z badania <i>Kids A-LONG</i>
6 do <12 lat (N=31)	▪ mediana 9,0 (zakres: 6-12)	▪ bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biała: 22 (71,0%) ▪ czarna: 4 (12,9%) ▪ azjatycka: 1 (3,2%) ▪ inna: 4 (12,9%) 	▪ pacjenci kontynuujący leczenie z badania <i>Kids A-LONG</i>
<i>Pouplard 2020</i> (N = 114) ^{^^}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 31 (zakres: 3-70) ▪ zakres: 3-12 w populacji ≤ 12 lat 	▪ mediana 67 (zakres: 17-125)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy uwzględnieni w porównaniu farmakokinetyki leku Elocta z preparatami o standardowym czasie działania otrzymywali wcześniejsze leczenie tymi preparatami: 47/114 (41,2%)

[^] w tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe na podstawie publikacji *Nolan 2016*, gdyż dotyczyły one chorych na starcie badania *ASPIRE* i zostały przedstawione ogółem dla ocenianych podgrup wiekowych, w odróżnieniu od publikacji *Nolan 2020*, gdzie charakterystyki podano dodatkowo w rozbiu na schematy profilaktyki; jedyną różnicą przedstawioną w charakterystyce wyjściowej pacjentów w publikacji *Nolan 2020* było uwzględnienie 1 dodatkowego pacjenta w grupie < 6 lat – wiadomo, że była to osoba rasy białej, nie jest znany natomiast jej wiek (zakres wieku w podgrupie nie uległ zmianie po uwzględnieniu pacjenta);

^{^^} przedstawiona charakterystyka dotyczyła całej populacji uwzględnionej w badaniu, z uwagi na brak osobnej charakterystyki dla grupy pediatrycznej.

Porównanie charakterystyk wyjściowych w analizowanych badaniach było utrudnione z uwagi na fakt, że w próbie *Pouplard 2020* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie charakterystyk podgrup dzieci w wieku 12 lat i mniej. Mediana wieku w badaniu *Kids A-LONG* wyniosła 5 lat, w zakresie od 1 do 11 lat – w przypadku próby *Pouplard 2020* wiadomo jedynie, że zakres wieku uwzględnionych pacjentów w populacji dzieci z hemofilią A wynosił od 3 do 12 lat. Większość chorych w analizowanych badaniach otrzymywała wcześniej preparaty VIII czynnika krzepnięcia w ramach profilaktyki pierwotnej, przy czym w badaniu *Pouplard 2020* wiadomo, że 47 (41,2%) otrzymujących wcześniej preparaty VIII czynnika krzepnięcia krwi o standardowym czasie działania wzięło udział w ocenie porównawczej farmakokinetyki leku Elocta oraz wcześniej stosowanych preparatów o standardowym czasie działania.

Brak możliwości szczegółowego porównania charakterystyk wyjściowych pacjentów, dla których zestawiano następnie wyniki może stanowić pewne ograniczenie, choć nie wydaje się, by czynniki inne niż wiek, masa ciała czy wcześniejsze leczenie były istotne dla oceny farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów VIII czynnika krzepnięcia krwi.

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

W analizowanych badaniach dopuszczano różne rodzaje terapii FVIII – chorzy mogli otrzymać czynniki krzepnięcia VIII w związku z przeprowadzaniem oceny farmakokinetyki, w ramach regularnej profilaktyki lub leczenia doraźnego, bądź w momencie przeprowadzania zabiegu chirurgicznego.

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

Tabela 49. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów po stronie produktu Elocta.

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki leku Elocta	Profilaktyka pierwotna lekiem Elocta	Leczenie doraźne lekiem Elocta (on-demand)
<i>Kids A-LONG</i>	w dawce 50 IU/kg (próbki pobierane do 72 godz.)	w postaci dożylnych wlewów, 2xtydz. (1. dzień w dawce 25 IU/kg i 4. dzień w dawce 50 IU/kg); modyfikacja dawek (maksymalnie do 80 IU/kg) i odstępu między nimi (minimalnie co 2 dni) były dozwolone (w oparciu o dane farmakokinetyczne i ocenę krwawienia)	+, nie przedstawiono szczegółów

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki leku Elocta	Profilaktyka pierwotna lekiem Elocta	Leczenie doraźne lekiem Elocta (<i>on-demand</i>)
<i>ASPIRE</i>	nd.	<p><u>profilaktyka indywidualna</u> w postaci 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2×tydzień (w dniu 1. w dawce 20-65 IU/kg i w dniu 4. w dawce 40-65 IU/kg); dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 80 IU/kg z częstością podania do 2 dni, jeśli było to konieczne, z utrzymaniem odpowiedniej aktywności FVIII i zapobieganiu występowania spontanicznych krwawień</p> <p>lub</p> <p><u>profilaktyka cotygodniowa</u> w dawce 65 IU/kg</p> <p><u>profilaktyka zmodyfikowana</u> u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub podawanej co tydzień (około 65 IU/kg)[^]</p>	+, nie przedstawiono szczegółów
<i>Pouplard 2020</i>	<p>W całej populacji (n = 114): mediana dawki 40,6 (zakres: 25-59) IU/kg</p> <p>W podgrupie oceny porównawczej z preparatami o standardowym czasie działania (n = 47): mediana dawki 37,5 (zakres: 25-55) IU/kg</p>	nd.	nd.

[^] opisano interwencje, które stosowano u dzieci w wieku <12 lat (można je było zmieniać dowolnie); dodatkowo pacjenci z próby *Kids A-LONG*, którzy w czasie trwania badania osiągnęli więcej niż 12 lat mogli otrzymać także profilaktykę podawaną co tydzień lub leczenie doraźne (zależne od typu i ciężkości występującego krwawienia).

Produkt Elocta podawano chorym jako profilaktykę pierwotną w dawce 25-50 IU/kg 2×tydz. albo w dawce 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2×tydz. bądź w dawce 65 IU/kg co tydzień. W razie konieczności schemat terapii mógł być modyfikowany maksymalnie do dawki 80 IU/kg z częstością podania co 2 dni. Dodatkowo w próbie *ASPIRE* u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub co tydzień, wdrażano profilaktykę zmodyfikowaną. W większości analizowanych badań nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leczenia związanego z oceną farmakokinetyki oraz terapii doraźnej – w badaniu *Kids A-LONG* podano, że podczas analizy farmakokinetycznej stosowano dawkę 50 IU/kg, natomiast w próbie *Pouplard 2020* stosowano różne dawki, w zakresie od 25 do 59 IU/kg: mediana zastosowanej w całej analizowanej populacji (n = 114) dawki wyniosła 40,6 IU/kg, natomiast w podgrupie w której porównywano lek Elocta ze standardowo działającymi, stosowanymi uprzednio preparatami VIII mediana ta wyniosła 37,5 IU/kg.

8.2 Zestawienie wyników oceny dla produktu Afstyła z produktem Elocta

7.8.3 Farmakokinetyka (PK)

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny farmakokinetycznej leków Afstyła oraz Elocta, w podziale na grupy wiekowe 0-<6 lat oraz 6-<12 lat. Zestawiono parametry raportowane w obu badaniach: IR, czas półtrwania ($t_{1/2}$), klirens (CL), średni czas pozostawania w organizmie (MRT) oraz objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}). W badaniu *Stasyshyn 2017* parametry przedstawiono jako średnie wraz ze współczynnikiem zmienności (wyrażonym w procentach i określonym jako stosunek odchylenia standardowego do średniej wartości), dlatego analogicznie przedstawiono wyniki badania *Kids A-LONG* (współczynnik zmienności przeliczono z podanych w publikacji przedziałów ufności dla przedstawionej średniej). W badaniu *Pouplard 2020* przedstawiono jedynie mediany wraz zakresem dla parametrów IR oraz czasu półtrwania, według zestawu opartego na teście krzepnięcia oraz chromogennym.

Tabela 50. Zestawienie wyników oceny farmakokinetycznej Afstyła vs Elocta, populacja dzieci < 12 lat.

Badanie	N	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	$t_{1/2}$ [h]	CL [ml/h·kg]	MRT [h]	V_{ss} [ml/kg]
Grupa 0 do <6 lat, średnie wartości (CV)						
<i>Stasyshyn 2017</i>	20	1,60 (21,1%)	10,4 (28,7%)	5,07 (29,6%)	12,4 (25,0%)	71,0 (11,8%)
<i>Kids A-LONG</i>	23	1,92 (15,3%*) 95% CI: 1,80; 2,04	12,67 (27,8%*) 95% CI: 11,23; 14,11	3,60 (31,9%*) 95% CI: 3,13; 4,07	17,24 (26,0%*) 95% CI: 15,40; 19,07	58,58 (15,4%*) 95% CI: 54,90; 62,27
Grupa ≥6 do <12 lat, średnie wartości (CV)						
<i>Stasyshyn 2017</i>	19	1,66 (19,7%)	10,2 (19,4%)	4,63 (29,5%)	12,3 (16,8%)	67,1 (22,3%)
<i>Kids A-LONG</i>	31	2,44 (42,5%*) 95% CI: 2,07; 2,80	14,88 (55,3%*) 95% CI: 11,98; 17,77	2,78 (35,3%*) 95% CI: 2,44; 3,13	20,90 (52,2%*) 95% CI: 17,06; 24,74	52,13 (37,5%*) 95% CI: 45,25; 59,01
Grupa ≤ 12 lat, mediana (zakres)						
<i>Pouplard 2020, test krzepniący</i>	24 (25 dla oceny $t_{1/2}$)	1,8 (1,3-3,7)	11,7 (8-20)			
					bd.	
<i>Pouplard 2020, test chromogenny</i>	24 (25 dla oceny $t_{1/2}$)	2,4 (1,3-3,1)	11,1 (8,5-19,5)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IR – odzysk przyrostowy (z ang. *Incremental Recovery*; $t_{1/2}$ – czas, który upływa od podania leku do zmniejszenia się jego aktywności we krwi o połowę; CL – klirens; V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (z ang. *Volume of Distribution at Steady State*); MRT – średni czas obecności leku (z ang. *Mean Residence Time*); CV – współczynnik zmienności wyrażony w %, obliczany jako stosunek odchylenia standardowego do średniej.

W podgrupie młodszych pacjentów (0-6 lat) obserwowano podobne wartości odzysku przyrostowego w przypadku obu leków, przy czym pozostałe parametry różniły się pomiędzy analizowanymi preparatami. Przy podobnej wartości współczynnika zmienności obserwowano nieco wyższy czas półtrwania leku Elocta (o około 3 godziny), a co za tym idzie, wyższy średni czas obecności leku w organizmie (12,4 godzin vs 17,24 godzin). Dla leku Afstyła odnotowano również nieco wyższy klirens: 5,07 vs 3,60 ml/(h×kg) oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym: 71,0 vs 58,6 ml/kg.

Podobne trendy obserwowano w grupie starszych dzieci (6 do < 12 lat), ale w przypadku tej grupy konsekwentnie obserwowano wyższe współczynniki zmienności dla parametrów ocenianych w badaniu *Kids A-LONG*, co może wskazywać na większą heterogeniczność populacji uwzględnionej w tym badaniu. Ogółem, zarówno odzysk przyrostowy (1,66 vs 2,44 [(IU/dl)/(IU/kg)]), jak i czas półtrwania (10,2 vs 14,88 godzin) oraz MRT (12,3 vs 20,90 godzin) były niższe po stronie leku Afstyła. Konsekwentnie, obserwowano wyższy klirens w przypadku tego leku (4,63 vs 2,78 [ml/(h×kg)]) oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym: 67,1 vs 52,13 ml/kg.

Wartości podane w badaniu *Pouplard 2020* zostały przedstawione w postaci median wraz z zakresem, przez co nie można ich bezpośrednio odnieść do pozostałych wyników – niemniej jednak, obserwowane wartości były zbliżone do tych odnotowanych dla leku Elocta w badaniu *Kids A-LONG*.

7.8.4 Zużycie leku

W tabeli poniżej zestawiono zużycie leku podczas terapii lekami Afstyła oraz Elocta dzieci w wieku < 12 lat, zarówno w trakcie leczenia profilaktycznego, jak i zużycie w trakcie doraźnych podań preparatów.

Tabela 51. Zużycie leku w badaniach opisujących wyniki oceny leków Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

Badanie	N	Wynik oceny
Leczenie profilaktyczne, mediana rocznego zużycia [IU/kg]		
<i>Stasyshyn 2017</i>	80	4109,00
<i>Kids A-LONG</i>	69	4581,72*
<i>ASPIRE</i> , dzieci < 12 lat	61	4940,00*
Leczenie doraźne, mediana przeciętnej dawki (zakres) w leczeniu pojedynczego krwawienia [IU/kg]		
<i>Stasyshyn 2017</i>	3	27,30 (16,00-76,00)

Badanie	N	Wynik oceny
<i>Kids A-LONG</i>	69	49,69 (13,90; 91,30)
Leczenie doraźne, mediana skumulowanej dawki (zakres) w leczeniu pojedynczego krwawienia [IU/kg]		
<i>Stasyshyn 2017</i>	3	27,60 (16,00-282,00)
<i>Kids A-LONG</i>	69	54,90 (13,90; 200,00)
<i>ASPIRE</i> , dzieci < 6 lat	29	58,4 (bd.)
<i>ASPIRE</i> , dzieci 6 do < 12 lat	30	52,1 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych (przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie);

W leczeniu profilaktycznym lek Afstyła cechował się najniższym zużyciem – mediana rocznego zużycia tego preparatu wyniosła 4109,00 IU/kg, w porównaniu do 4581,72 IU/kg dla leku Elocta w badaniu *Kids A-LONG*, oraz 4940,00 IU/kg w badaniu *ASPIRE*. W przypadku leczenia doraźnego również odnotowano widocznie mniejsze zużycie leku Afstyła: w celu zatrzymania pojedynczego krwawienia mediana przeciętnej dawki Afstyli wynosiła 27,3 IU/kg, podczas gdy analogiczna dawka leku Elocta była niemal dwukrotnie większa i wyniosła 49,69 IU/kg. Podobnie, mediana skumulowanej dawki potrzebnej do zatrzymania krwawienia wynosiła 27,6 IU/kg dla leku Afstyła, podczas gdy w badaniach dla leku Elocta raportowano dwukrotnie wyższe dawki: 52-54 IU/kg.

7.8.5 Roczna częstość występowania krwawień (ABR)

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat rocznej częstości występowania epizodów krwawień pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne lekami Afstyła oraz Elocta. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem, ABR spontanicznych (AsBR), a także ABR dla krwotoków do stawów z podziałem na krwawienia spontaniczne i ogólne, gdy takie dane były dostępne. Dane dla leku Afstyła dotyczyły całej ocenianej populacji (bez względu na schemat dawkowania).

Tabela 52. Roczna częstość występowania epizodów krwawień, zestawienie wyników dla leków Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

Badanie	Podgrupa wiekowa, N	Roczna częstość występowania epizodów krwawień, mediana (IQR)			
		ABR	AsBR	ABR w obrębie stawów	AsBR w obrębie stawów
<i>Stasyshyn 2017</i>	Ogółem <12 lat (N=80)	3,69 (0,00; 7,20)	0,00 (0,00; 2,20)	1,62 (0,00; 4,87)	bd
	< 6 lat (N=35)	2,12 (0,00; 4,54)	0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 1,89)	bd
	6 do < 12 lat (N=45)	5,11 (2,52; 10,50)	0,00 (0,00; 3,20)	2,31 (0,00; 6,87)	bd
<i>Kids A-LONG</i>	Ogółem <12 lat (N=69)	1,96 (0,00; 3,96)	0,00 (0,00; 0,00)	bd.	0,00 (0,00; 0,00)
	<6 lat (N=35)	0,00 (0,00; 3,96)	0,00 (0,00; 0,00)	bd.	0,00 (0,00; 0,00)
	6 do <12 lat (N=34)	2,01 (0,00; 4,04)	0,00 (0,00; 0,00)	bd.	0,00 (0,00; 0,00)
<i>ASPIRE</i> [^]	<6 lat (N=29)	1,20 (0,60; 2,40)	0,60 (0,00; 0,90)	0,60 (0,00; 1,30)	0,00 (0,00; 0,60)

Badanie	Podgrupa wiekowa, N	Roczna częstość występowania epizodów krwawień, mediana (IQR)			
		ABR	AsBR	ABR w obrębie stawów	AsBR w obrębie stawów
	6 do <12 lat (N=30)	1,60 (0,60; 3,60)	0,30 (0,00; 0,90)	0,70 (0,00; 1,70)	0,00 (0,00; 0,60)

[^] dane z badania *ASPIRE* przedstawiono w podziale na grupy wiekowe, dla pacjentów otrzymujących profilaktykę indywidualną; w przypadku 2 pacjentów w grupie < 6 lat otrzymujących profilaktykę zmodyfikowaną IQR dla ABR wyniosło 3,4-4,1, w tym dla AsBR 2,0-3,1, dla ABR w obrębie stawów 1,3-4,1 oraz dla AsBR w obrębie stawów 1,3-3,1; ABR u 1 pacjenta otrzymującego profilaktykę zmodyfikowaną wyniosła 1 (było to krwawienie pourazowe).

W próbie *Stasyshyn 2017* mediana rocznej częstości krwawień u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – wyniosła 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok. Wyniki te były wyższe niż analogiczne wyniki badań leku Elocta, gdzie w populacji dzieci < 12 lat mediana rocznej częstości krwawień wyniosła 1,96 – konsekwentnie, mediany ABR były również niższe dla leku Elocta w podgrupach młodszych i starszych dzieci. Wynik ten potwierdzono również w badaniu *ASPIRE*, gdzie mediana ABR u młodszych (< 6 lat) pacjentów wynosiła 1,20, natomiast u starszych (od 6 do < 12 lat) 1,60. Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania spontanicznych krwawień była bardzo niska i zbliżona w przypadku obu leków (mediana 0 dla większości wyników), co świadczy o tym, że wysoki wyniki ogólnej liczby epizodów krwawień wynika głównie z krwawień pourazowych (częstszych w starszej populacji dzieci, co odzwierciedlają prezentowane wyniki).

7.8.6 Odpowiedź hemostatyczna i powodzenie leczenia

Informacje odnośnie odsetka krwawień, które udało się powstrzymać przy użyciu określonej liczby wlewów danego leku, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy, zestawienie wyników dla leków Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

Badanie	liczba epizodów krwawień	Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy			
		1	2	3	≥4
<i>Stasyshyn 2017</i>	347	298 (85,9%)	34 (9,8%)	8 (2,3%)	7 (2,0%)
<i>Kids A-LONG</i>	86	70* (81,4%)	10 (11,6%)*	bd.	bd.
<i>ASPIRE</i> , dzieci < 6 lat	bd	bd. (79,9%)	bd. (13,6%*)	bd.	bd.
<i>ASPIRE</i> , dzieci 6 do < 12 lat	bd	bd. (75,8%)	bd. (17,6%*)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w przypadku leku Afstyła, jak i leku Elocta, większość krwawień ustępowała już po podaniu 1 wlewu, ale dla leku Afstyła odsetki krwawień ustępujących już po 1 wlewie były wyraźnie wyższe niż

dla produktu Elocta: 85,9% vs 75,8%-81,4%. W przypadku obu preparatów, podanie 2 dawek wystarczało do zatrzymania większość krwawień (> 93%).

7.8.7 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa produktów Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci w wieku < 12 lat. Dla porównania wybrano te zdarzenia niepożądane, które przedstawiono w badaniu *Stasyshyn 2017*, i które można było zestawić z analogicznymi zdarzeniami w badaniach *Kids A-LONG* oraz *ASPIRE*.

Tabela 54. Zestawienie oceny bezpieczeństwa produktów Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.

Oceniany punkt końcowy	<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Kids A-LONG</i>	<i>ASPIRE</i>
Pacjenci z inhibitorem, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Skumulowana częstość występowania inhibitora, % (95% CI)	0,00 (0,00; 5,60)	0,00 (0,00; 5,06)	0,00 (0,00; 5,20)
AEs ogółem	64/84 (76,2%*)	59/69 (85,5%)	55/61 (90,2%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	9/84 (10,7%*)	5/69 (7,2%)	bd.
TRAEs	1/84 (1,2%*)	2/69 (2,9%*)	0/61 (0,0%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1/84 (1,2%*)	0/69 (0,0%)	0/61 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno w przypadku leku Afstyła, jak i leku Elocta podczas leczenia nie odnotowano chorych, którzy wytworzyliby inhibitory czynnika VIII krzepnięcia krwi, a wyznaczona w modelu statystycznym skumulowana częstość występowania inhibitora wyniosła 0,00 (95% CI: 0,00; 5,60) w badaniu *Stasyshyn 2017*, 0,00 (95% CI: 0,00; 5,06) w badaniu *Kids A-LONG* oraz 0,00 (95% CI: 0,00; 5,20) w badaniu *ASPIRE*.

Zdarzenia niepożądane stwierdzano u większości chorych poddanych leczeniu, ale ogółem odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był najniższy w przypadku leku Afstyła: 76,2% w porównaniu do 85,5% w badaniu *Kids-A-LONG*, oraz 90,2% w badaniu *ASPIRE*. Z kolei, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u nieco większego odsetka (10,7%) pacjentów otrzymujących lek Afstyła, w porównaniu z wynikami badania *Kids A-LONG*, gdzie odsetek chorych z SAEs wyniósł 7,2%. Przypadki odnotowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i występowały u pojedynczych chorych, otrzymujących oba zestawiane preparaty.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych na podstawie *ChPL Afstyła 2020*.

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja FVIII	niezbyt często (PTP)* bardzo często (PUP)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często
	Parestezje	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	często
	Rumień	niezbyt często

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Świąd	niezbyt często
	Gorączka	często
	Ból w miejscu podania	niezbyt często
	Dreszcze	niezbyt często
	Uczucie gorąca	niezbyt często

* częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A;

PTPs Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. *Previously Treated Patients*);

PUPs Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. *Previously Untreated Patients*).

Dzieci i młodzież

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

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

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono podsumowanie ryzyka związanego ze stosowaniem leku Afstyła (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego), w którym stwierdzono, że najczęściej obserwowanymi (u 1 na 10 osób) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii były zdarzenia nadwrażliwości (reakcje alergiczne), obejmujące takie objawy jak: obrzęk naczynioruchowy (obrzęk tkanej podskórnych), pieczenie i kłucie w miejscu podania, dreszcze, uderzenia gorąca, swędzące wysypki na całym ciele, bóle głowy, pokrzywki, niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi), senność, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie łaskotania, wymioty oraz świsty oddechowe. W niektórych przypadkach reakcje te mogą być ciężkie (ang. *severe*). W trakcie stosowania preparatów VIII czynnika krzepnięcia może dojść do rozwoju inhibitorów (przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII), które mogą ograniczać skuteczność terapii. Lek Afstyła nie może być stosowany u osób uczulonych na białka chomika. Nie odnaleziono informacji o sygnałach bezpieczeństwa (poza ogólnym zgłoszeniem ryzyka rozwoju inhibitorów w przypadku terapii preparatami VIII czynnika krzepnięcia krwi) dla preparatu Afstyła w sprawozdaniach komisji PRAC (EMA 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA 2021) odnaleziono kilka dokumentów, w których podano informacje o bezpieczeństwie produktu Afstyła. W ulotce dla preparatu zamieszczono informację, że

najczęściej (> 0,5% uczestników) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie pierwotnych badań klinicznych nad lekiem Afstyła były zawroty głowy oraz reakcje nadwrażliwości. Dodatkowo odnaleziono memorandum odnośnie bezpieczeństwa produktu Afstyła w populacji pediatrycznej (*FDA Memorandum 2021*), ale wyniki przedstawione w tym dokumencie pochodziły z bazy danych FAERS, która została przejrzana w ramach niniejszego przeglądu (wyniki w akapicie poniżej). W kolejnym odnalezionym dokumencie (*FDA Application 2021*) przedstawiono przegląd bezpieczeństwa leku Afstyła wykonany w ramach wniosku rejestracyjnego dla tego preparatu. W dokumencie tym bezpieczeństwo produktu Afstyła oceniono na podstawie badań *Mahlangu 2016* (populacja ≥ 12 lat), oraz *Stasyshyn 2017* (populacja < 12 lat). Oba te badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie, a ocena bezpieczeństwa została zaprezentowana w odpowiednich rozdziałach.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 43 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem leku Afstyła (dane do 29 maja 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 17; 39,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 14; 32,6%), zaburzenia naczyniowe (n = 12; 27,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 11; 25,6%) oraz badania diagnostyczne (n = 9; 20,9%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla substancji lonococog alfa. Odnotowano zdarzenia u łącznie 61 osób. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 24; 39,3%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 19; 31,1%), zaburzenia naczyniowe (n = 12; 19,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 11; 18,0%), badania diagnostyczne (n = 10; 16,4%) (*VigiAccess 2021*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla leku Afstyła i odnotowano łącznie 63 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 46 (73,0%) przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2 (3,2%) zgony (stan na dzień 31 marca 2021 r.). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu leku Afstyła, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 22; 34,9%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 19; 30,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 18; 28,6%), zaburzenia naczyniowe (n = 15; 23,8%), badania diagnostyczne (n = 10; 15,9%) (*FDA 2021a*).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono 2 czerwca 2021 roku.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających lonoctocog alfa podawany w postaci wlewu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, 2 czerwca 2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pierwszej z tych baz, w pole wyszukiwania dotyczące jednostki chorobowej wpisano kwerendę „severe Hemophilia A”, natomiast w pole „Other terms” wprowadzono kwerendę „lonoctocog alfa OR Afstyla OR rFVIII-SingleChain”, uzyskując w wyniku 140 trafień. W bazie *clinicaltrialsregister.eu* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (lonoctocog alfa OR Afstyla OR rFVIII-SingleChain), uzyskując 3 trafienia.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria (faza wydłużona do badań *Mahlangu 2016* oraz *Stasyshyn 2017*, które zostały opisane w niniejszej analizie). Badanie zostało obecnie zakończone, ale jeszcze nie przedstawiono jego wyników. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Badania w toku oceniające produkt Afstyla.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02172950 (EUDRACT: 2013-003262-13)	A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects With Severe Hemophilia A	Metodyka: eksperymentalne badanie III fazy, jednoramiennie bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Afstyla u chorych na ciężką postać HA (aktywność FVIII <1% normy), bez względu na wiek (dzieci, dorośli, seniorzy), PTPs (w tym produktem Afstyla w ramach badań finansowanych przez CSL) i PUPs w schemacie profilaktycznym, doraźnym i okołozabiegowym oraz analiza ITI (z ang. <i>immune tolerance induction</i>) w grupie PUP. Analizy w podgrupach wiekowych dorośli i dzieci .	Rozpoczęcie: 13 październik 2014 Zakończenie: 19 stycznia 2021 Liczba uczestników: 250 (≥200 PTPs i ≥50 PUPs) Sponsor: CSL Behring Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

11 Wyniki

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła (lonoctocog alfa) w populacji chorych na ciężką postać hemofilii A – *Al-Salama 2017* i *Graf 2020*. W przeglądach potwierdzono skuteczność leku w zmniejszaniu częstości krwawień i uzyskiwaniu hemostazy, przy dobrej tolerancji wlewów i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu *Al-Salama 2017* wnioskują, że lonoctocog alfa może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A w każdym wieku. Natomiast w PS *Graf 2020* uzyskane dane wskazują, że długodziałające produkty rFVIII dostarczają adekwatną ochronę przed krwawieniami, przy jednoczesnym podobnym zużyciu u chorych na HA.

Ogółem, zidentyfikowano dwa badania eksperymentalne (jednoramienne próby będące badaniami rejestracyjnymi produktu Afstyła) oceniające lonoctocog alfa w populacji chorych na ciężką postać HA – *Stasyshyn 2017*, prowadzoną w grupie dzieci poniżej 12 roku życia, i *Mahlangu 2016*, oceniającą lek w grupie chorych w wieku od 12 do 65 lat. Dodatkowo odnaleziono publikację *Klamroth 2016*, która przedstawiała analizę stanowiącą pierwszą część badania *Mahlangu 2016* i oceniała parametry farmakokinetyczne u 27 dorosłych chorych po podaniu pojedynczej dawki produktu Advate, a następnie Afstyła (w dawkach 50 IU/kg). Uwzględniono również 2 badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: w populacji niemieckiej opisane w publikacji *Olivieri 2020* oraz w populacji amerykańskiej opisane w publikacjach *Simpson 2020* oraz *Yan 2020*, umożliwiające porównanie z innym lekiem o przedłużonym działaniu – efmoroctocogiem alfa (Elocta). Celem szerszego porównania obu preparatów przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie ich farmakokinetyki przez wspólny komparator – produkt Advate, wykorzystując dane z publikacji *Klamroth 2016*, a po stronie Elocta (50 IU/kg) dane z badania *A-LONG (Mahlangu 2014)*. Zidentyfikowano oraz opisano również wariant, gdzie po stronie leku Elocta uwzględniono badanie *Powell 2012* z wyższymi dawkami (65 IU/kg). Dodatkowo poszerzono porównawczą ocenę obu leków w populacji dzieci < 12 lat (analizę wykonano celem uzupełnienia wyników przedstawionych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie populacja dzieci < 12 lat nie była licznie reprezentowana – około 8%, lub nieobecna w porównaniu pośrednim farmakokinetyki) i polegała na zestawieniu wyników badania *Stasyshyn 2017* z wynikami badań dla leku Elocta, prowadzonymi w analogicznej populacji – badanie *Kids A-LONG (Young 2015)*, jego faza wydłużona *ASPIRE* (publikacje *Nolan 2016*, *Nolan 2020* oraz *Mahlangu 2016a*) oraz badanie *Pouplard 2020*.

Lonococog alfa (Afstyla) – badania bez randomizacji

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

Ocena farmakokinetyki

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

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

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

jednak szczegółowe dane liczbowe dla tak wyróżnionych podgrup nie zostały przedstawione w publikacji.

Skuteczność kliniczna

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

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

- mediana pojedynczej dawki nie różniła się między schematami podań (2xtydz. vs 3xtydz.) oraz między dziećmi oraz populacją mieszaną i mieściła się w zakresie około 30-36 IU/kg;
- u 35,4% stwierdzono zmniejszenie częstości podawania leku (wśród chorych z dostępnymi danymi na temat schematu leczenia profilaktycznego sprzed rozpoczęcia badania *Stasyshyn 2017* i na jego końcu).

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa produktu Afstyła zaobserwowano, że:

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

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

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

Looctocog alfa (Afstyła) vs efmoroctocog alfa (Elocta) porównanie w rzeczywistej praktyce klinicznej

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania oceniające profilaktyczne stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII (rFVIII) u chorych na hemofilię A (HA) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech (publikacja *Olivieri 2020*) i w USA (publikacje *Simpson 2020* i *Yan 2020*). W badaniach oceniano różne produkty rFVIII, ale na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki dotyczące produktów o wydłużonym okresie półtrwania: Afstyła® (rVIII-SC) i Elocta® (rFVIII-Fc). Badania prowadzono w ośrodkach leczenia hemofilii, a dane zbierano w sposób retrospektywny z rekordów medycznych poszczególnych pacjentów. Nie zastosowano szczegółowych kryteriów selekcji – włączano mężczyzn w dowolnym wieku (dzieci < 12 lat, nastolatki i dorośli), chorych na hemofilię A (ciężka hemofilia obecna u 30,0%-42,6% chorych w badaniu *Olivieri 2020* i 82,5%-87,5% w *Simpson 2020* i *Yan 2020*), leczonych rFVIII w ramach profilaktyki przez przynajmniej 8 tygodni.

W badaniach przeważającą większość (87,5% w *Simpson 2020* i *Yan 2020* i ponad 95% w *Olivieri 2020*) stanowili chorzy w wieku ≥ 12 lat. Średnia wieku ocenianych pacjentów wynosiła około 30 lat.

W badaniach w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano częstość epizodów krwawień [ABR] (w *Olivieri 2020* również krwawień spontanicznych, AsBR) oraz zużycie leku.

Średnie wartości ABR w badaniu *Olivieri 2020* wyniosły 0,3 i 0,8 odpowiednio w grupach rFVIII-SC i rFVIII-Fc, natomiast w *Yan 2020* wartości te wyniosły odpowiednio 2,5 i 2,8. Obliczony stosunek częstości ABR (*rate ratio*) pomiędzy grupami rFVIII-SC a rFVIII-Fc wyniósł w badaniu *Olivieri 2020* – 0,375 (95% CI: 0,114; 1,235), a w *Yan 2020* – 0,893 (95% CI: 0,656; 1,215). Wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza stosunku ABR wyniosła 0,85 (95% CI: 0,63; 1,14), $p = 0,2704$. Wynik nie był istotny statystycznie.

W publikacji *Simpson 2020* podano również wyniki ABR u chorych z ciężką postacią HA w podgrupach z dawkowaniem leku 2x/tydzień (22 chorych w grupie rFVIII-SC i 12 chorych w grupie rFVIII-Fc) i 3x/tydzień (odpowiednio 10 i 9 chorych). Mediany i wartości średnie były mniejsze u chorych leczonych rFVIII-SC niż rFVIII-Fc, ale różnice nie były istotne statystycznie: stosunek częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,045 (95% CI: 0,648; 1,688) u chorych otrzymujących lek 2x/tydzień i 1,000 (95% CI: 0,592; 1,689) u chorych leczonych 3x/tydzień.

Brak krwawień w okresie średniorocznym (ABR = 0) w badaniu *Olivieri 2020* uzyskało 75,0% chorych leczonych rFVIII-SC i 65,0% leczonych rFVIII-Fc: RB = 1,15 (95% CI: 0,73; 1,82); $p = 0,5406$, a w *Yan 2020* odpowiednio 28,6% i 24,2%: RB = 1,18 (95% CI: 0,53; 2,62); $p = 0,6869$ – wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania ABR = 0 wyniosła RR = 1,17 (95% CI: 0,75; 1,82), $p = 0,4991$. Wynik nie był istotny statystycznie.

Średnia AsBR u chorych leczonych rFVIII-SC wyniosła 0,1 w porównaniu do 0,4 u chorych leczonych rFVIII-Fc (*Olivieri 2020*). Obliczony stosunek częstości AsBR pomiędzy grupami wyniósł 0,250 (95% CI: 0,034; 1,857), nieistotny statystycznie.

Brak krwawień spontanicznych w okresie średniorocznym (AsBR = 0) uzyskało 91,7% chorych leczonych rFVIII-SC i 85,0% pacjentów leczonych rFVIII-Fc. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania AsBR = 0 w grupie rFVIII-SC w porównaniu do rFVIII-Fc wyniosło 1,08 (95% CI: 0,84; 1,39) i nie było istotne statystycznie, $p = 0,5554$.

W obydwu badaniach **zużycie rFVIII-SC było liczbowo mniejsze w porównaniu do zużycia rFVIII-Fc**. W badaniu *Olivieri 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 83,2 IU/kg/tydzień, a średnie zużycie rFVIII-Fc 97,2 IU/kg/tydzień, obliczona różnica średnich równa -14,0. Natomiast w badaniu *Yan 2020* średnie zużycie rFVIII-SC wyniosło 90,1 (SD: 32,9) IU/kg/tydzień, a zużycie rFVIII-Fc 107,8 (SD: 39,4). Obliczona różnica średnich (dla danych z *Yan 2020*) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść rFVIII-SC: **-17,70 IU/kg/tydzień (95% CI: -35,01; -0,39)**.

Lonococog alfa (Afstyla) vs efmoroctocog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat

W ramach porównania pośredniego leków Afstyla (*Klamroth 2016*) oraz Elocta (*A-LONG* – publikacja *Mahlangu 2014*) zestawiono wyniki oceny farmakokinetyki wykorzystując porównanie z lekiem Advate w każdym z tych badań jako wspólną referencję. W obu badaniach oceniano farmakokinetykę po sekwencyjnym podaniu 50 IU/kg leku Advate oraz, po 4 dniach wymywania, leków Afstyla lub Elocta (oba również w dawce 50 IU/kg). Populacja w której oceniano farmakokinetykę liczyła 27 chorych w próbie *Klamroth 2016* oraz 28 w badaniu *A-LONG*. W obu badaniach, w ocenie farmakokinetyki uwzględniono osoby płci męskiej w wieku przynajmniej 12 lat, z ciężką hemofilią typu A, którzy otrzymywali wcześniej preparaty VIII czynnika krzepnięcia krwi. Obliczenia porównania pośredniego przeprowadzono w dwóch wariantach, wykorzystując po stronie leku Afstyla dane nieskorygowane względem wartości wyjściowych, oraz dane korygowane.

Farmakokinetyka

Ogółem, w większości ocenianych parametrów, produkty Afstyla oraz Elocta charakteryzowały się podobnym profilem farmakokinetycznym. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości **odzysku przyrostowego (IR)**: stosunek średnich geometrycznych wartości tego parametru był podobny w przypadku obu leków, zarówno przy wykorzystaniu po stronie leku Afstyla danych nieskorygowanych, GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,15), jak i danych skorygowanych względem wartości wyjściowej: GMR = 1,01 (95% CI: 0,88; 1,16). W przypadku obu leków obserwowano również podobny **klirens (CL)**: GMR = 1,12 (95% CI :0,85; 1,47) w analizie na podstawie danych nieskorygowanych, oraz 1,07 (95% CI: 0,81; 1,42) w analizie na podstawie danych skorygowanych, a także podobną wartość parametru określającego **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss})** – GMR wyniosło odpowiednio dla analiz z wykorzystaniem nieskorygowanych oraz skorygowanych danych po stronie Afstyla 0,91 (95% CI: 0,79; 1,06) oraz 0,93 (95% CI: 0,80;

1,08). Natomiast w przypadku wykorzystania po stronie leku Afstyła nieskorygowanych względem wartości wyjściowych danych, stosunek **średniego czasu półtrwania ($t_{1/2}$)** obu leków wyniósł w tej analizie 0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), a stosunek średniego **czasu pozostawania leku w organizmie (MRT)** wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99). Istotności statystycznej wyników nie obserwowano jednak, gdy po stronie leku Afstyła wykorzystano dane skorygowane o wartości wyjściowe: GMR = 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) dla oceny czasu półtrwania oraz GMR = 0,85 (95% CI: 0,67; 1,06) dla oceny MRT.

Lonococog alfa (Afstyła) vs efmoroctocog alfa (Elocta) – proste porównanie pośrednie w populacji dzieci < 12 lat

W zestawieniu wyników oceny produktów Afstyła oraz Elocta, po stronie leku Afstyła wykorzystano dane z badania *Stasyshyn 2017*, natomiast po stronie leku Elocta dane z badań *Kids A-LONG*, *ASPIRE* oraz *Pouplard 2020*.

Badanie *Kids A-LONG* było dużą, wielośrodkową próbą kliniczną bez grupy kontrolnej, obejmującą łącznie 71 pacjentów w wieku < 12 roku życia, w ramach której oceniono zarówno farmakokinetykę produktu Elocta (w podgrupie 60 chorych), jak i skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo leczenia tym produktem. Chorzy uczestniczący w tym badaniu mogli następnie kontynuować leczenie w ramach fazy wydłużonej badania – próby *ASPIRE* (wstępne wyniki w publikacji *Nolan 2016*, końcowe w publikacji *Nolan 2020*), która obejmowała również pacjentów z badania *A-LONG* (chorzy ≥ 12 lat, nie uwzględnieni w niniejszym zestawieniu).

Badanie *Pouplard 2020* było dużo mniejszą próbą i uwzględniono w nim 24 osoby w wieku ≤ 12 lat. Badanie to było próbą obserwacyjną obserwacyjnymi i uwzględniono w nim również dodatkowo grupę starszych pacjentów (> 12 lat), którzy nie zostali opisani w niniejszym zestawieniu. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Pouplard 2020* wyróżniono podgrupę pediatryczną obejmującą chorych w wieku 12 lat, co stanowi pewne ograniczenie, gdyż zarówno w badaniu *Kids A-LONG*, jak i w badaniu *Stasyshyn 2017* po stronie leku Afstyła, grupy pediatryczne obejmowały pacjentów < 12 roku życia. Próby *Pouplard 2020* prezentowała wyniki w ograniczonym zakresie – oceniono jedynie farmakokinetykę pojedynczego podania leku Elocta.

Farmakokinetyka

W podgrupie młodszych pacjentów (0-6 lat) obserwowano podobne wartości **odzysku przyrostowego IR** w przypadku obu leków (średnie 1,60 vs 1,92, Afstyła vs Elocta). Przy podobnej wartości współczynnika zmienności obserwowany nieco wyższy **czas półtrwania leku** Elocta (o około 3 godziny, 10,4 vs 12,67) oraz wyższy **średni czas obecności leku w organizmie** (12,4 godzin vs 17,24 godzin). Dla leku Afstyła odnotowano nieco wyższy **klirens**: 5,07 vs 3,60 ml/(h×kg) oraz większą **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym**: 71,0 vs 58,6 ml/kg.

Podobne trendy obserwowano w grupie starszych dzieci (6 do < 12 lat), ale w przypadku tej grupy konsekwentnie obserwowano wyższe współczynniki zmienności dla parametrów ocenianych w badaniu *Kids A-LONG*, co może wskazywać na większą heterogeniczność uwzględnionej populacji. Ogółem, zarówno **odzysk przyrostowy** (1,66 vs 2,44 [(IU/dl)/(IU/kg)]), jak i **czas półtrwania** (10,2 vs 14,88 godzin) oraz **MRT** (12,3 vs 20,90 godzin) były niższe po stronie leku Afstyła. Obserwowano także wyższy **klirens** w przypadku Afstyli (4,63 vs 2,78 [ml/(h×kg)]) oraz większą **objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym**: 67,1 vs 52,13 ml/kg.

Skuteczność kliniczna

W leczeniu profilaktycznym lek Afstyła cechował się najniższym **zużyciem** – mediana rocznego zużycia tego preparatu wyniosła 4109,00 IU/kg, w porównaniu do 4581,72 IU/kg dla leku Elocta w badaniu *Kids A-LONG*, oraz 4940,00 IU/kg w badaniu *ASPIRE*. W przypadku leczenia doraźnego również odnotowano widocznie mniejsze zużycie leku Afstyła: mediana przeciętnej dawki Afstyli wynosiła 27,3 IU/kg, vs 49,69 IU/kg w przypadku leku Elocta, natomiast mediana skumulowanej dawki potrzebnej do zatrzymania krwawienia wynosiła 27,6 IU/kg dla leku Afstyła, oraz 52-54 IU/kg w przypadku leku Elocta.

W próbie *Stasyshyn 2017* mediana **rocznej częstości krwawień** u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok. Wyniki te były wyższe niż analogiczne wyniki badań leku Elocta: 1,96 w populacji ogólnej dzieci < 12 lat; konsekwentnie, mediany ABR były również niższe dla leku Elocta w podgrupach młodszych i starszych dzieci. Wynik ten potwierdzono również w badaniu *ASPIRE*, gdzie mediana ABR u młodszych (< 6 lat) pacjentów wynosiła 1,20, natomiast u starszych (od 6 do < 12 lat) 1,60. Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania spontanicznych krwawień była bardzo niska i zbliżona w przypadku obu preparatów (mediana 0 dla większości wyników), co świadczy o tym, że wysoki wyniki ogólnej liczby

epizodów krwawień wynika głównie z krwawień pourazowych (częstszych w starszej populacji dzieci, co odzwierciedlają prezentowane wyniki).

Zarówno w przypadku leku Afstyla, jak i leku Elocta, większość krwawień ustępowała już po podaniu 1 wlewu, ale dla leku Afstyla **odsetki krwawień ustępujących już po 1 wlewie** były wyraźnie wyższe niż dla produktu Elocta: 85,9% vs 75,8%-81,4%. W przypadku obu preparatów, podanie 2 dawek wystarczało do zatrzymania większości krwawień (> 93%).

Bezpieczeństwo

Zarówno w przypadku leku Afstyla, jak i leku Elocta podczas leczenia nie odnotowano chorych, którzy wytworzyliby inhibitory czynnika VIII krzepnięcia krwi. Zdarzenia niepożądane stwierdzano u większości chorych poddanych leczeniu, ale ogółem odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był niższy w przypadku leku Afstyla: 76,2% vs 85,5% w badaniu *Kids-A-LONG*, vs 90,2% w badaniu *ASPIRE*. Z kolei, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u nieco większego odsetka pacjentów otrzymujących lek Afstyla, w porównaniu z wynikami badania *Kids A-LONG*: 10,7% vs 7,2%. Przypadki odnotowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i występowały u pojedynczych chorych, otrzymujących oba zestawiane preparaty.

12 Dyskusja

Hemofilia typu A jest wrodzonym zaburzeniem krzepliwości krwi związanym z upośledzeniem aktywności VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII) w osoczu. Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2021*). Objawy obejmują najczęściej występowanie wylewów oraz krwawień, w tym do stawów lub mięśni, które mogą skutkować artropatią lub niedowładem mięśni. Choroba jest sprzężona z płcią (gen kodujący czynnik VIII krzepnięcia krwi znajduje się na chromosomie X), więc przeważnie objawia się u płci męskiej. Postępowanie lecznicze w przypadku ciężkiej postaci choroby polega na uzupełnianiu brakującego czynnika – leczenie zastępcze, substytucyjne. W niektórych przypadkach chory może otrzymać preparat zastępczy FVIII doraźnie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (postępowanie *on demand*, doraźne), lub, co jest bardziej skuteczne, preparat może być podawany regularnie w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów krwawień (postępowanie profilaktyczne, profilaktyka pierwotna) – dodatkowo, w przypadku konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego niosącego ryzyko wystąpienia krwawień, preparat zastępczy FVIII może być podany okołozabiegowo lub celem zatrzymania krwawienia w przypadku jego wystąpienia (podanie doraźne w przypadku krwawienia). Ogółem, preparaty FVIII obecnie dostępne na rynku można podzielić na dwie grupy – osoczopochodne FVIII (pdFVIII), wytwarzane z oczyszczonego ludzkiego osocza, oraz rekombinowane (rFVIII), wytwarzane przy użyciu metod inżynierii genetycznej. Preparaty osoczopochodne charakteryzują się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi, ale niosą ze sobą jednak ryzyko – głównie transmisji wirusowych lub prionowych. Rekombinowane preparaty są pod tym względem bezpieczniejsze (zwłaszcza wyższych generacji), gdyż proces wytwarzania leku w kontrolowanych warunkach znacznie eliminuje ryzyko zakażeń, nie są też uzależnione od dostępności ludzkiego osocza (*Afstyla APD 2021*).

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

ryzyko rozwoju inhibitora, które jest jednym z poważniejszych powikłań związanych z leczeniem – znacząco zmniejsza skuteczność terapii oraz kilkukrotnie zwiększa jej koszty. Potencjalne innowacje terapeutyczne, stanowiące niezaspokojone potrzeby pediatrycznych pacjentów, dotyczą ulepszeń w zakresie minimalizacji tego ryzyka oraz udoskonalenia metod postępowania w przypadku pojawienia się inhibitorów. Dotychczas u żadnego pacjenta stosującego produkt Afstyła nie stwierdzono rozwoju inhibitorów. Dzięki specyficznej budowie lonoctocogu alfa (opis poniżej) oczekiwana jest mniejsza immunogenność tego leku.

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) stanowi odpowiedź na wyżej wymienione niezaspokojone potrzeby pacjentów. Lonoctocog alfa jest unikalną technologią odróżniającą się od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia brakiem skomplikowanych modyfikacji łańcuchów cząsteczki (pegylacja, koniugacja z fragmentem Fc Ig itd.). Produkt Afstyła cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami leku są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynniki VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność leku poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne. Wobec powyższego, oceniana interwencja potencjalnie może spełniać oczekiwania pacjentów chorujących na hemofilię typu A (*Lieuw 2017, ChPL Afstyła 2020*). 10 listopada 2016 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego Afstyła, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu doraźnym i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Należy także zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afstyła® w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży. Lonoctocog alfa może być stosowany zatem u wszystkich chorych bez względu na historię wcześniejszego leczenia zstępczego. Wykazano także korzyści ze stosowania lonoctocogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” (podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia) oraz na potrzeby operacji chirurgicznych (*CHMP 2016*). W Europie produkt leczniczy Afstyła został zarejestrowany do stosowania w 2017 roku (*EMA 2017a*). Produkt Afstyła znajduje się również wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia zarejestrowanych przez FDA do stosowania w hemofilii A. Lek został

zaakceptowany przez FDA w 2015 roku. Zaleca się stosowanie dawki 40-50 IU/kg dwa razy w tygodniu u młodzieży oraz dzieci ≥ 12 roku życia. U dzieci < 12 roku życia zaleca się stosowanie dawki 55-70 IU/kg dwa razy w tygodniu (MASAC 2017a).

Celem niniejszej analizy jest ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii lonoctocogiem alfa (Afstyla) w populacji rejestracyjnej leku (obejmującej dzieci oraz osoby dorosłe), w celu określenia zasadności refundacji tego leku w ramach Narodowego Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Skazy Krwotoczne. Produkt Afstyla zaliczany jest do preparatów o przedłużonym działaniu (Olivieri 2020, Simpson 2020, Yan 2020). Wśród leków o przedłużonym działaniu obecnie objęty refundacją jest również lek Elocta – efmoroctocog alfa (MZ 18/02/2021). Dlatego w analizie zaplanowano porównanie z tym preparatem, gdyż problem decyzyjny będzie dotyczył wyboru preparatu o przedłużonym działaniu u osób ze słabą kontrolą krwawień przy zastosowaniu klasycznych leków rekombinowanych lub osoczopochodnych.

Populację docelową stanowiły dzieci (< 12 roku życia), nastolatki (≥ 12 lat) i dorośli chorzy na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność czynnika VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego (FVIII:C $\leq 1\%$). Włączano także badania prowadzone w populacji chorych na ciężką postać HA, w których nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów ciężkości choroby (określono ją jako ciężką postać).

Odnaleziono dwa badania eksperymentalne (jednoramienne próby będące badaniami rejestracyjnymi produktu Afstyla) oceniające lonoctocog alfa w populacji chorych na ciężką postać HA:– *Stasyshyn 2017*, prowadzoną w grupie 84 dzieci poniżej 12 roku życia, i *Mahlangu 2016*, oceniającą lek w grupie 174 chorych w wieku od 12 do 65 lat. Dodatkowo, zidentyfikowano publikację *Klamroth 2016*, która przedstawiała analizę stanowiącą pierwszą część badania *Mahlangu 2016* i oceniała parametry farmakokinetyczne u 27 dorosłych chorych po podaniu pojedynczej dawki produktu Advate, a następnie Afstyla. Każde z badań prowadzone było w populacji osób wcześniej leczonych koncentratami czynnika VIII, osoczopochodnymi (pdFVIII) lub rekombinowanymi (rFVIII). Brak jest natomiast badań prowadzonych w populacji dzieci wcześniej nieleczonych (PUPs), należy jednak zaznaczyć, że mimo braku dowodów lek ma rozszerzoną rejestrację również w tej grupie pacjentów. Dodatkowo w ocenie leku Afstyla uwzględniono również 2 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: prowadzone w populacji niemieckiej badanie opisane w publikacji *Olivieri 2020*, oraz prowadzone w populacji amerykańskiej badanie opisane w publikacjach *Simpson 2020* oraz *Yan 2020*. W ramach tych badań zestawiono bezpośrednio ze sobą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Afstyla z (między innymi) innym preparatem o przedłużonym działaniu – Elocta, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i osób dorosłych. Zestawienie

to cechowały ograniczenia – głównie brak oceny farmakokinetycznej oraz bardzo niewielki udział populacji pediatrycznej (łącznie około 8% dzieci w wieku < 12 lat), co w praktyce oznaczało, że porównanie prowadzone w ramach tych badań było bardziej reprezentatywne dla starszych dzieci i dorosłych (≥ 12 lat). W związku z tym, zaplanowano przeprowadzenie dodatkowych analiz. W pierwszej przeprowadzono porównanie pośrednie farmakokinetyki leków Afstyła oraz Elocta w dawkach 50 IU/kg, przez wspólny komparator – produkt Advate, w populacji osób ≥ 12 lat. Dla produktu Afstyła wykorzystano dane z badania *Klamroth 2016*, a po stronie leku Elocta badania *A-LONG*. W ramach porównania zidentyfikowano oraz opisano również wariant, gdzie po stronie leku Elocta uwzględniono badanie *Powell 2012*, gdzie zastosowano wyższe dawki (65 IU/kg). Druga dodatkowa analiza miała na celu poszerzenie porównawczej oceny obu leków w populacji dzieci < 12 lat i polegała na zestawieniu wyników badania *Stasyshyn 2017* z wynikami badań dla leku Elocta, prowadzonymi w analogicznej populacji. W zestawieniu wykorzystano po stronie leku Elocta wyniki dużego badania *Kids A-LONG*, jego fazy wydłużonej *ASPIRE*, oraz wyniki badania *Pouplard 2020*.

Warto wspomnieć o będącym aktualnie w toku badaniu klinicznym III fazy NCT02172950 dla produktu Afstyła, stanowiącym fazę wydłużoną (planowo do 5 lat obserwacji). Do badania kwalifikowani są chorzy na ciężką postać HA (aktywność FVIII < 1%) w wieku 0-65 lat, leczeni wcześniej produktami FVIII (PTPs, N ≥ 200), którzy mogli uczestniczyć w badaniach klinicznych dla rFVIII-SC finansowanych przez CSL Behring, a także chorzy nie leczeni wcześniej jakimikolwiek produktami FVIII (PUPs, N ≥ 50). Badanie jest fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień. Dodatkowo w ramach dodatkowych analiz zaplanowano ocenę lonoctocogu alfa w podaniach okołoperacyjnych u chorych PTPs i PUPs, oraz ocenę lonoctocogu alfa stosowanego ramach indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) w podgrupie chorych PUPs, u których ewentualnie powstanie inhibitor dla rFVIII-S.C. Badanie rozpoczęto 13 października 2014 roku i zostało zakończone 19 stycznia 2021 roku, ale jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Ogółem należy zauważyć, że badania *Stasyshyn 2017*, *Mahlangu 2016* oraz ich faza wydłużona są analogiczne do badań rejestracyjnych produktu Elocta: *Kids A-LONG*, *A-LONG* oraz *ASPIRE*.

W kluczowym badaniu III fazy *Stasyshyn 2017*, prowadzonym w dużej grupie dzieci poniżej 12 roku życia chorych na ciężką postać hemofilii A, o aktywności czynnika VIII < 1% normy oceniano profil farmakokinetyki, skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień i rutynowej profilaktyce. Skuteczność leku w uzyskaniu hemostazy organizmu w przypadku krwawienia oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą u przeważającej większości chorych (96,3%). U dzieci leczonych profilaktycznie mediana rocznej częstości spontanicznych krwawień (AsBR) wyniosła 0,00, a mediana rocznej częstości krwawień

(ABR) 3,69; większość dzieci (> 80%) otrzymywała lek 2 lub 3 razy w tygodniu w dawce pomiędzy 20 a 50 IU/kg. W mieszanej populacji młodzieży i dorosłych (badanie *Mahlangu 2016*) uzyskano podobne wyniki – powodzenie leczenia w przypadku krwawienia stwierdzono w 93,8% przypadków. U 13 pacjentów wykonano 16 zabiegów medycznych (w tym 7 operacji lub wymiany stawów z chirurgiczną hemostazą), spośród których dla 15 (94%) uzyskano bardzo dobrą kontrolę krwawienia, a 1 (6%) oceniono jako dobrą odpowiedź (powodzenie hemostazy wystąpiło we wszystkich przypadkach zabiegów). W badaniu tym mediana ABR wyniosła 1,14, natomiast mediana AsBR 0,0. Różnica w ABR może wynikać z faktu, że w tej ocenie uwzględnione są wszystkie epizody krwawień (nie tylko spontaniczne), a więc również np. pourazowe, które w przypadku dzieci są występują częściej niż u dorosłych w związku z aktywnością ruchową. Badanie *Mahlangu 2016* było zaprojektowane w sposób mający odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną, dlatego schemat leczenia profilaktycznego był ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta przed lekarza prowadzącego.

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

parametrów farmakokinetycznych była podobna (IRR, V_{ss}), natomiast produkt Elocta charakteryzował się ogólnie nieco dłuższym czasem działania (dłuższy okres półtrwania, średni czas obecności leku w organizmie, mniejszy klirens), co wynika z budowy i modyfikacji tej cząsteczki. Podobne zależności obserwowano przy zestawieniu wyników farmakokinetyki leków Afstyła oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat. Niemniej jednak, dłuższe działanie leku Elocta nie przekładało się na oszczędność w jego zużyciu – konsekwentnie w prowadzonych zestawieniach, lek Afstyła charakteryzowało mniejsze zużycie, zarówno w ramach profilaktyki, jak i podania doraźnego.

Podobnie jak w populacji dorosłych i młodzieży (badanie *Mahlangu 2016*), większość dzieci w badaniu *Stasyshyn 2017* przydzielona była do profilaktycznego podawania leku 2 lub 3 razy w tygodniu (odpowiednio 53% i 31%), przy czym, zgodnie z dążeniami dzieci i rodziców (w opinii autorów badania), u dzieci częściej wybierano schemat mający na celu minimalizację liczby wlewów na tydzień (w badaniu *Mahlangu 2016* lek podawano 2 razy w tygodniu u 32% chorych, a 3 razy – u 54%). Dzieci przypisane do podawania leku 2 razy w tygodniu nie otrzymywały większych dawek/wlewów leczone w schemacie 3 razy na tydzień (mediany wyniosły odpowiednio 35,5 i 32 IU/kg), a roczne zużycie leku na osobę u dzieci było prawie takie samo do zużycia w grupie młodzieży i dorosłych, odpowiednio mediany 4109 i 4283 IU/kg. Mediany ABR u dzieci leczonych profilaktycznie 3 lub 2 razy w tygodniu były niskie (odpowiednio 2,30 i 4,37), podobnie było dla AsBR (mediana wyniosła 0,00 dla obu schematów). W zestawieniu wyników z lekiem Elocta, po stronie tego preparatu obserwowano ogółem nieco mniejsze roczne częstości krwawień niż w przypadku leku Elocta, ale już częstość krwawień spontanicznych była bardzo zbliżona), co świadczy o tym, że wysoki wyniki ogólnej liczby epizodów krwawień wynika głównie z krwawień pourazowych (częstszych w starszej populacji dzieci, co odzwierciedlają prezentowane wyniki).

Dawki lonoctocogu alfa stosowane do zatrzymania pojedynczego krwawienia u dzieci (mediana dawki 26,7 IU/kg) w badaniu *Stasyshyn 2017* były zgodne z wytycznymi leczenia hemofilii przygotowanymi przez *World Federation of Hemophilia (Srivastava 2014)*. Osiemdziesiąt sześć procent wszystkich krwawień była skutecznie zatrzymana za pomocą jednego wlewu leku, a 96% za pomocą 1 lub 2 wlewów. Odsetki te były nieco wyższe niż analogiczne dla leku Elocta (75,8%-81,4% krwawień powstrzymany przy pomocy 1 podania, > 93% przy pomocy 1-2 wlewów).

W badaniu *Stasyshyn 2017* odnotowano małą liczbę ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) – u 10,7% chorych, żadne nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych, a dla 99% wszystkich wlewów nie wystąpiły reakcje w miejscu podania. Za stosowaniem lonoctocogu alfa u dzieci z hemofilią A

przemawia również brak ciężkich reakcji nadwrażliwości. We wszystkich badaniach, zarówno dla produktu Afstyła jak i komparatora, zaobserwowano zdarzenia niepożądane zgodne z oczekiwanym profilem w populacji dzieci z hemofilią.

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznacza się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi po pierwszych 100 dniach ekspozycji (*ChPL Afstyła 2020*). W żadnym z badań dotyczących produktu Afstyła, podobnie jak dla produktu Elocta, nie stwierdzono powstawania inhibitorów. Przeciwnie u jednego pacjenta, który mimo obecności inhibitora na początku badania, został przez pomyłkę włączony do badania *Stasyshyn 2017*, po około 3 miesiącach leczenia profilaktycznego lonoctocogiem alfa nie stwierdzono obecności inhibitora, a wynik utrzymał się do końca badania. Podobnie, jak w badaniach dla innych produktów rFVIII, kilku chorych rozwinęło nieinhibicyjne przeciwciała przeciwko lekowi (ADAs) w trakcie badania *Stasyshyn 2017*, a kilku innych rozpoczęło badanie z już obecnymi nieinhibicyjnymi ADAs. Należy zwrócić uwagę na fakt, że u chorych z nieinhibicyjnymi ADAs wartość ABR nie była wyższa niż wartość ABR w populacji ogólnej (2,73 vs 3,69).

W badaniach oceniających stosowanie rekombinowanych preparatów FVIII w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech i USA wykazano niską średnioroczną częstość krwawień w trakcie terapii lonoctocogiem alfa – średnia 0,3 w badaniu niemieckim i 2,0 w badaniu amerykańskim (mediany ABR równe 0,0). Wyniki dotyczące stosowania produktu Afstyła w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają wyniki kluczowych badań klinicznych. Analiza średniorocznych częstości krwawień wykazuje porównywalną częstość dla produktów o wydłużonym czasie trwania – produktu Afstyła i produktu Elocta, przy jednoczesnym liczbowo mniejszym zużyciu lonoctocogu alfa, co potencjalnie umożliwia zmniejszenie kosztów terapii. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu klinicznym wszyscy chorzy mieli ciężką postać HA, podczas gdy w badaniu niemieckim większość chorych (66%) miało łagodną/umiarkowaną postać choroby. W badaniu amerykańskim odsetek osób z ciężką HA był znacznie większy, wynosił ponad 80%. W niniejszym raporcie przedstawiono tylko wyniki dla podgrupy pacjentów z ciężką postacią HA. Dodatkowo w badaniach tych wykazano zmniejszenie częstości podawania i zużycia leku w porównaniu do poprzednio stosowanych produktów o zwykłym czasie działania, przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli krwawień. W raporcie wyniki dotyczące zmiany terapii (*switch*) w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę nie były prezentowane, ponieważ dotyczyły całej ocenianej populacji, również chorych z

łagodną/umiarkowaną hemofilią (nie wyróżniono takich wyników dla osób z ciężką HA). Wniosek dotyczy jednak wszystkich pacjentów, również tych z ciężką HA.

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

Na podstawie wyników oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa terapii lonoctocogiem alfa (produkt Afstyla) w populacji dzieci i dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii A można wnioskować o wysokiej skuteczności terapii i dobrym profilu bezpieczeństwa, a także co najmniej podobnej efektywności leku do innego długodziałającego, rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia krwi – leku Elocta. Pomimo nieco krótszego czasu działania w porównaniu z lekiem Elocta (choć ogólnie czas działania leku jest dużo wyższy od standardowych produktów), w przypadku terapii produktem Afstyla odnotowano mniejsze zużycie leku, zarówno w ramach profilaktyki, jak i podania doraźnego.

13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- Analiza efektywności klinicznej produktu Afstyła oparta jest głównie na wynikach jednoramiennych badań eksperymentalnych; brak jest klinicznych badań wysokiej jakości (badania z randomizacją), w szczególności badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lonoctocogu alfa z komparatorem (lek Elocta); ze względu na brak takich badań oraz konieczność prostego zestawienia uzyskanych wyników dla obu preparatów (lub wykonanie ograniczonego porównania pośredniego farmakokinetyki) wyciągnięcie wiarygodnych wniosków o relatywnej ich skuteczności i bezpieczeństwie jest obciążone dużymi ograniczeniami;
- Jedyne odnalezione badania zestawiające bezpośrednio wyniki dla leku Afstyła oraz Elocta były próbami obserwacyjnymi prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – porównanie to obarczone było ograniczeniami, w szczególności nie oceniono w nim farmakokinetyki obu leków, a mały udział populacji dzieci w wieku < 12 lat nie pozwalał na odniesienie wyników do tej grupy – w związku z tym faktem, postanowiono wykonać dodatkowe analizy, pozwalające na porównanie farmakokinetyki obu preparatów, oraz porównanie obu tych leków w populacji dzieci < 12 lat;
- Porównanie pośrednie było możliwe w bardzo ograniczonym zakresie: odnalezione badania pozwoliły na porównanie w ten sposób jedynie farmakokinetyki w populacji osób ≥ 12 lat, w związku z czym porównanie farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa w populacji osób < 12 lat zostało ograniczone do prostego zestawienia wyników dla leków Afstyła oraz Elocta, bez obliczeń statystycznych różnic pomiędzy preparatami;
- Dane dotyczące skuteczności lonoctocogu alfa w leczeniu krwawień podczas zabiegów chirurgicznych są bardzo ograniczone, dotyczą oceny 16 zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u 13 pacjentów w badaniu *Mahlangu 2016*, nie podano informacji o wieku tych osób;
- Brak jest badań oceniających efektywność kliniczną czynników krzepnięcia w populacji kobiet z ciężką hemofilią A; należy jednak zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1 zachorowań/100 tys. kobiet rocznie.

Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną oceniano zarówno dzieci, jak i dorosłych, jednak przeważającą większość stanowili dorośli (średnia wieku wynosiła około 30 lat) – w badaniu *Olivieri 2020* ponad 95% pacjentów stanowili nastolatki i dorośli, a dzieci < 12 lat było mniej niż 5%, w *Simpson 2020* i *Yan 2020* dzieci < 12 lat było – 12,5%, pozostałe 87,5% włączonych pacjentów stanowiły osoby ≥ 12 roku życia – w związku z tym należy uznać, że wnioski płynące z tych badań są bardziej reprezentatywne dla populacji w wieku 12 lat i starszych, co skutkowało koniecznością poszerzenia porównawczej oceny względem leku Elocta w populacji dzieci < 12 lat (zestawienie wyników badań jednoramiennych);
- W badaniach jednoramiennych dla produktu Afstyła uczestniczyli wyłącznie chorzy z ciężką postacią hemofilii A definiowaną jako aktywność czynnika VIII < 1% normy, natomiast w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną włączano ogółem chorych na hemofilię A, a chorzy z ciężką postacią choroby leczeni produktem Afstyła stanowili tylko część ocenianej populacji: 30,0% w badaniu *Olivieri 2020* (N = 12) i 87,5% w *Simpson 2020* i *Yan 2020* (N = 35), odsetki te dla produktu Elocta wyniosły odpowiednio 42,6% (N = 20) i 82,5% (N = 33);
- W badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej ocena *compliance* jest niemożliwa do wykonania – aktualne zużycie leku obliczano na podstawie wystawianych recept, co może odbiegać od rzeczywistego zużycia; jednak biorąc pod uwagę wyniki ABR porównywalne do wyników raportowanych w badaniach eksperymentalnych, można założyć, że także oszacowanie zużycia odzwierciedlają rzeczywiste wykorzystanie produktów FVIII;
- Poszczególne badania różniły się długością okresu obserwacji, który często był trudny do określenia. W niektórych badaniach podawano okres obserwacji w dniach/miesiącach/latach trwania badania, w innych podawano liczbę dni ekspozycji (EDs) chorych na lek, która ze względu na niejednorodne schematy podawania leku i możliwość ich modyfikacji uniemożliwiła dokładne oszacowanie czasu pozostawania w badaniu, w nielicznych badaniach podano dane na temat pacjento-lat ekspozycji na lek. W badaniu *Stasyshyn 2017* dla produktu Afstyła okres obserwacji (mediana 5,6 miesiąca, ≥ 50 EDs) należał do jednego z krótszych, w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną średni okres obserwacji wynosił około 1 roku (średnio 43 do 52 tygodnie). Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie w toku jest badanie kliniczne III fazy NCT02172950, będące fazą wydłużoną mającą na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lonoctocogu alfa stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień w populacji chorych na ciężką

postać HA, planowany okres obserwacji wyniesie ≥ 100 EDs dla pacjentów PTPs (co odpowiada ok 5 latom obserwacji) i ≥ 50 EDs dla pacjentów PUPs (ok 5 lat).

- W badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej średni okres obserwacji dla produktu Afstyła był krótszy niż dla produktu Elocta (43 vs 52 tygodnie w *Simpson 2020* i *Yan 2020*, 47 vs 52 tygodnie w *Olivieri 2020*);
- W badaniu *Klamroth 2016* uwzględniono chorych w wieku 18-65 lat, co stanowi pewne ograniczenie, gdyż w porównaniu pośrednim po stronie leku Elocta wykorzystano dane dla chorych w wieku 12 lat lub więcej – nie można jednak ocenić jednoznacznie wpływu tych różnic, gdyż brak charakterystyki populacji poddanej ocenie farmakokinetycznej w badaniu *A-LONG* nie pozwala na oszacowanie, jaki był rzeczywisty udział w ocenianej grupie pacjentów w wieku 12-18 lat;
- W analizie farmakokinetycznej opisanej w publikacji *Klamroth 2016* oraz w badaniu *A-LONG* zastosowano różne testy oceniające aktywność czynnika krzepnięcia w osoczu pacjentów, odpowiednio test chromogenny oraz test oparty ocenie krzepnięcia (ang. *clotting assay*), choć w obu przypadkach testy były jednoetapowe – różnice w rodzaju zastosowanego testu mogły wpływać na wyniki (przynajmniej częściowo) ocenianych parametrów farmakokinetycznych, choć w większości przypadków oba testy dawały podobne wyniki (co np. można zaobserwować w wynikach badania *Powell 2012*, gdzie przedstawiono wyniki obu testów, przy czym test chromogenny był testem dwuetapowym, a jego wyniki w badaniu traktowano jako drugorzędny);
- W badaniu *Powell 2012*, które potencjalnie również kwalifikowało się do uwzględnienia w porównaniu pośrednim, zastosowano dawkę leku wyższą niż w pozostałych badaniach (65 IU/kg vs 50 IU/kg), co ograniczało możliwość odniesienia jego wyników do pozostałych badań – w konsekwencji, wyniki tego badania wykorzystano w ramach dodatkowej analizy, której wyniki przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy;
- W publikacji *Pouplard 2020*, włączonej do zestawienia wyników leku Afstyła z wynikami dla leku Elocta w populacji dzieci < 12 lat, przedstawiono jedynie farmakokinetykę, i to w ograniczonym zakresie – wykorzystano jedynie informacje odnośnie oceny IR oraz czasu półtrwania.

14 Wnioski końcowe

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

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną lonoctocogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci, nastolatków i dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii A. Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, z niskim ryzykiem pojawienia się inhibitorów. Lek Afstyla charakteryzował się podobną kontrolą krwawień i bezpieczeństwem oraz profilem farmakokinetycznym co lek Elocta – obserwowano nieco dłuższy okres półtrwania leku Elocta, ale zużycie leku Afstyla było niższe, zarówno w przypadku zastosowania profilaktycznego, jak również doraźnego. Wnioski te zostały potwierdzone w porównawczych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwzględnienie leku Afstyla w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne w pełnym zakresie rejestracyjnym (w populacji dzieci oraz dorosłych) umożliwi dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii ciężkiej hemofilii A, która pozwala na długotrwałą kontrolę krwawień przy zastosowaniu mniejszych dawek preparatu czynnika VIII.

15 Załączniki

15.1 Lonococog alfa (Afstyla) vs efmoctocog alfa (Elocta) – porównanie pośrednie farmakokinetyki w populacji chorych ≥ 12 lat – alternatywne dane z badania *Powell 2012* – efmoctocog alfa w dawkowaniu 65 IU/kg

Poniżej zaprezentowano wyniki porównania pośredniego leków Afstyla oraz Elocta, gdy w obliczeniach po stronie leku Elocta wykorzystano dane z badania *Powell 2012*, w którym oceniano leki w nieco wyższym dawkowaniu niż to zastosowane w badaniach *Klamroth 2016* oraz *A-LONG* (65 IU/kg zamiast 50 IU/kg). Uzyskane wyniki podsumowano w rozdziałach poniżej.

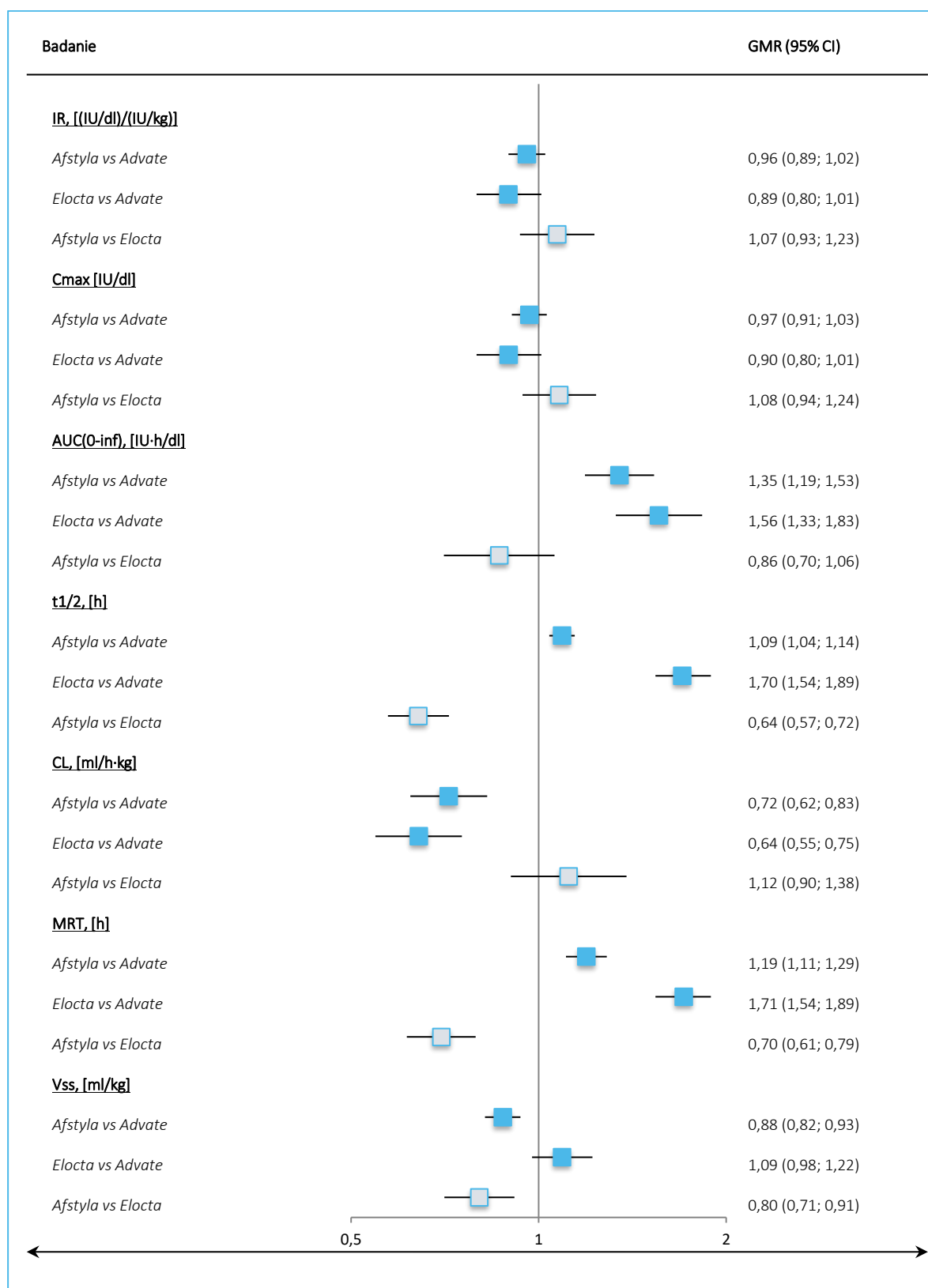
15.1.1 Ocena farmakokinetyki (PK)

Tabela 57. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta.

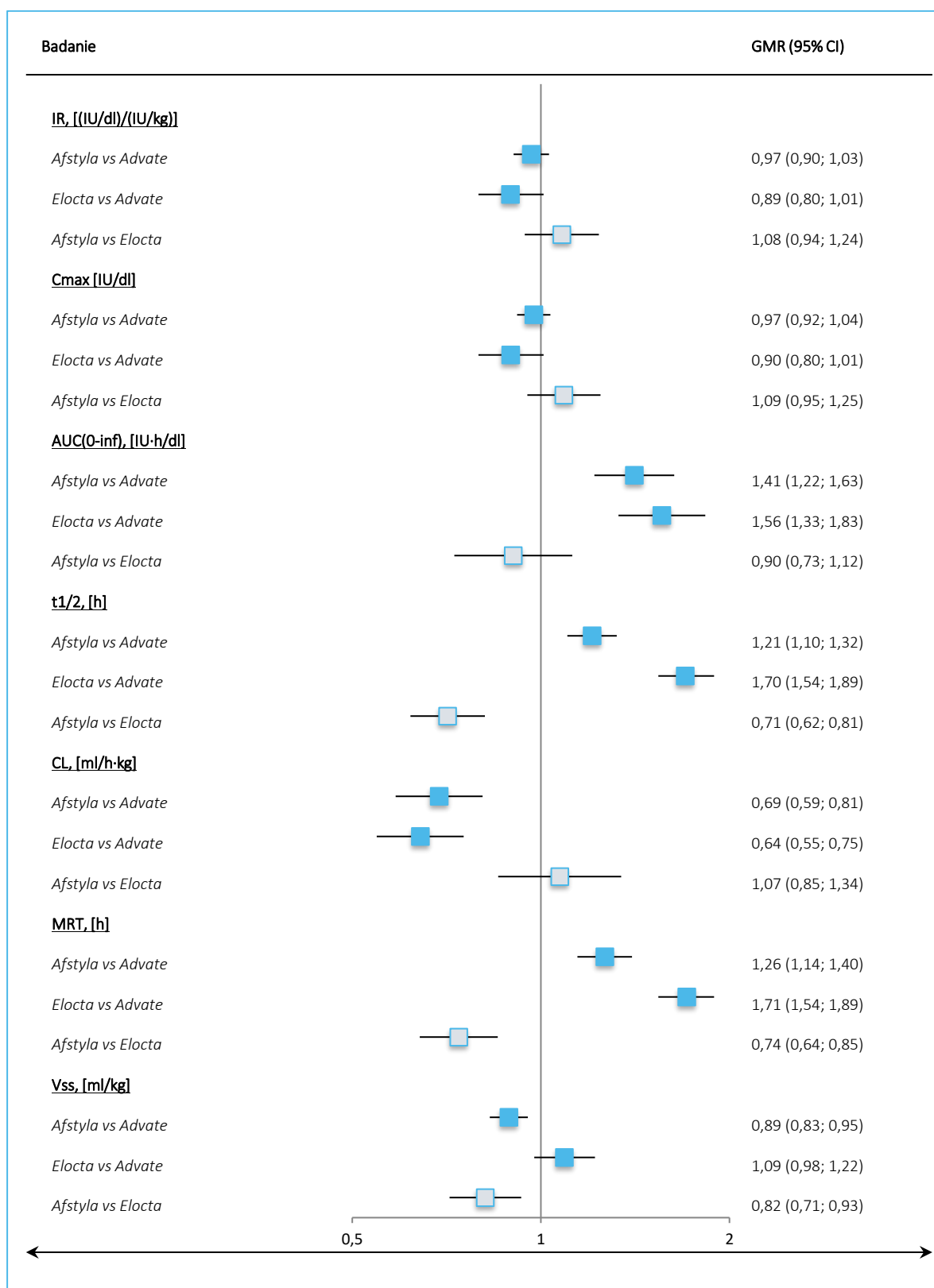
Porównanie	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyla	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyla
IR, [(IU/dl)/(IU/kg)]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	0,96 (0,89; 1,02)	0,97 (0,90; 1,03)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Powell 2012</i>)	0,89 (0,80; 1,01)	0,89 (0,80; 1,01)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>1,07 (0,93; 1,23)</u>	<u>1,08 (0,94; 1,24)</u>
C_{max} [IU/dl]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	0,97 (0,91; 1,03)	0,97 (0,92; 1,04)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Powell 2012</i>)	0,90 (0,80; 1,01)	0,90 (0,80; 1,01)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>1,08 (0,94; 1,24)</u>	<u>1,09 (0,95; 1,25)</u>
AUC_(0-inf), [IU·h/dl]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	1,35 (1,19; 1,53)	1,41 (1,22; 1,63)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Powell 2012</i>)	1,56 (1,33; 1,83)	1,56 (1,33; 1,83)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,86 (0,70; 1,06)</u>	<u>0,90 (0,73; 1,12)</u>
t_{1/2}, [h]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	1,09 (1,04; 1,14)	1,21 (1,10; 1,32)

Porównanie	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane nieskorygowane po stronie leku Afstyla	Stosunek średniej geometrycznej (95% CI), dane skorygowane po stronie leku Afstyla
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Powell 2012)	1,70 (1,54; 1,89)	1,70 (1,54; 1,89)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,64 (0,57; 0,72)</u>	<u>0,71 (0,62; 0,81)</u>
CL, [ml/h·kg]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Klamroth 2016)	0,72 (0,62; 0,83)	0,69 (0,59; 0,81)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Powell 2012)	0,64 (0,55; 0,75)	0,64 (0,55; 0,75)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>1,12 (0,90; 1,38)</u>	<u>1,07 (0,85; 1,34)</u>
MRT, [h]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Klamroth 2016)	1,19 (1,11; 1,29)	1,26 (1,14; 1,40)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Powell 2012)	1,71 (1,54; 1,89)	1,71 (1,54; 1,89)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,70 (0,61; 0,79)</u>	<u>0,74 (0,64; 0,85)</u>
V_{ss}, [ml/kg]		
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Klamroth 2016)	0,88 (0,82; 0,93)	0,89 (0,83; 0,95)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie Powell 2012)	1,09 (0,98; 1,22)	1,09 (0,98; 1,22)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,80 (0,71; 0,91)</u>	<u>0,82 (0,71; 0,93)</u>

Wykres 8. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta, dane po stronie leku Afstyla nie korygowane o wartości wyjściowe.



Wykres 9. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyła vs Elocta, dane po stronie leku Afstyła korygowane o wartości wyjściowe.



15.1.2 AEs ogółem

Tabela 58. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, Afstyla vs Elocta.

Porównanie	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Afstyla vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Klamroth 2016</i>)	2,00 (0,19; 20,77)	0,04 (-0,08; 0,16)
Elocta vs Advate (porównanie bezpośrednie, badanie <i>Powell 2012</i>)	2,20 (0,99; 4,89)	0,38 (0,05; 0,70)
<u>Afstyla vs Elocta, porównanie pośrednie</u>	<u>0,91 (0,08; 10,78)</u>	<u>-0,34 (-0,68; 0,01)</u>

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 59. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.2.2 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 60. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy

- brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
- tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 61. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.2.3 Skala AMSTAR 2

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

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

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 62. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 63. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.

<i>Al-Salama 2017</i>	<i>Graf 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przeszukane bazy danych: EMBASE, MEDLINE i PubMed: od 1946 do daty ukazania się przeglądu. Dodatkowo: rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe. Data przeprowadzonego wyszukiwania: 4 września 2017 (ostatnia aktualizacja). Kryteria językowe: włączano publikacje w j. angielskim.	Przeszukane bazy danych: EMBASE i PubMed (data wyszukiwania: 4.12.2019): od 1966 (PubMed) lub 1968 (EMBASE) do daty ukazania się przeglądu. Data przeprowadzonego wyszukiwania: 04.12.2019. Kryteria językowe: włączano publikacje w j. angielskim.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikiem zakłócającym ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY

<i>Al-Salama 2017</i>	<i>Graf 2020</i>
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i brak finansowania ze źródeł zewnętrznych	Autorzy podali informacje o potencjalnych źródłach konfliktu interesów oraz badanie było finansowane przez CSL Behring LLC, King of Prussia, PA, USA
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Ocena produktu leczniczego Afstyla (Ionoctocog alfa, rFVIII-SC) na podstawie rejestracyjnych badań bez randomizacji

- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15(4):636-644
- Mahlangu 2016** Mahlangu J, Kulczkowski 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

Ocena produktu leczniczego Afstyla w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zestawiających wyniki produktu Afstyla z wynikami produktu Elocta (efmorococog alfa, rFVIII-Fc)

- Olivieri 2020** Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol* 2020; 104(4):310-317
- Simpson 2020** 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
- Yan 2020** 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; 26(10):1258-1265

Ocena porównawcza (porównanie pośrednie farmakokinetyki przez wspólny komparator, produkt Advate) leku Afstyla z produktem Elocta w populacji ≥ 12 lat

- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kühne A, Leissingner C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate[®]) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738
- Mahlangu 2014 (A-LONG)** Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3):317-325
- Powell 2012** Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, Jiang H, Li L, Dumont JA, Goyal J, Zhang X, Sommer J, McCue J, Barbetti M, Luk A, Pierce GF. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012; 119(13):3031-3037

Ocena porównawcza (zestawienie wyników bez obliczeń) leków Afstyla oraz Elocta (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) w populacji < 12 lat

- Young 2015 (Kids A-LONG)** Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977
- Nolan 2016 (ASPIRE)** Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-

- term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(1):72-80
- Nolan 2020 (ASPIRE)** Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, Young G, Konkle BA, Barnes C, Nogami K, Santagostino E, Pasi KJ, Khoo L, Winding B, Yuan H, Fruebis J, Rudin D, Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020; 26(3):494-502
- Mahlangu 2016a (ASPIRE)** Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, Nogami K, Young G, Cristiano LM, Dong Y, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2016; 116(1):1-8
- Pouplard 2020** Pouplard C, Sattler L, Ryman A, Eschwege V, De Maistre E, Flaujac C, Szymezak J, Grand F, Repesse Y, Galinat H, Donnard M, Ternisien C, Iorio A, Chelle P, Jeanpierre E. Multi-centre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia* 2020; 26(2):282-289

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

- Allard Q, Djerada Z, Pouplard C, Repessé Y, Desprez D, Galinat H, Frotscher B, Berger C, Harroche A, Ryman A, Flaujac C, Chamouni P, Guillet B, Volot F, Szymezak J, Nguyen P, Cazaubon Y. Real life population pharmacokinetics modelling of eight factors viii in patients with severe haemophilia a: Is it always relevant to switch to an extended half-life?. *Pharmaceutics* 2020; 12(4)
- Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, Wang Y, Kessabi S, Klamroth R. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. *J Blood Med* 2019; 10:147-159
- 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
- Bukkems LH, Heijdra JM, Mathias M, Collins PW, Hay CRM, Tait RC, Mangles S, Myers B, Evans G, Bailiff B, Curry N, Payne J, Austin S, Goedhart TMHJ, Leebeek FWG, Meijer K, Fijnvandraat K, Chowdary P, Mathôt RAA, Cnossen MH. A Novel, Enriched Population Pharmacokinetic Model for Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein Concentrate in Hemophilia A Patients. *Thromb Haemost* 2020; 120(5):747-757
- Bukkems LH, Preijers T, Van Spengler MWF, Leebeek FWG, Cnossen MH, Mathôt RAA. Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Extended Half-Life and Recombinant Factor VIII Concentrates by in Silico Simulations. *Thromb Haemost* 2021
- Carcao M, Shapiro A, Hwang N, Pipe S, Ahuja S, Lieuw K, Staber JM, Belletrutti M, Sun HL, Ding H, Wang M, Price V, Steele M, Tsao E, Feng J, Al-Khateeb Z, Dumont J, Jain N. Real-world data of immune tolerance induction using recombinant factor VIII Fc fusion protein in patients with severe haemophilia A with inhibitors at high risk for immune tolerance induction failure: A follow-up retrospective analysis. *Haemophilia* 2021; 27(1):19-25
- Carcao M, Shapiro A, Staber JM, Hwang N, Druzgal C, Lieuw K, Belletrutti M, Thornburg CD, Ahuja SP, Morales-Arias J, Dumont J, Miyasato G, Tsao E, Jain N, Pipe SW. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018; 24(2):245-252
- Carcao MD, Chelle P, Clarke E, Kim L, Tiseo L, Morfini M, Hossain T, Rand ML, Brown C, Edginton AN, Lillicrap D, Iorio A, Blanchette VS. Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono proces tworzenia populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla ósmego czynnika krzepnięcia krwi - nie prowadzono oceny skuteczności, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki określonego leku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono wyniki analizy porównania pośredniego z dopasowaniem analizowanych populacji (analiza MAIC) produktu Jivi (BAY 94-9027) z trzema innymi produktami, w tym lekiem Elocta - dane wykorzystane w analizie pochodziły z opublikowanych już badań klinicznych dla ocenianych leków (w przypadku leku Elocta - z badania A-LONG)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono ocenę przejścia od preparatów o standardowym czasie działania na preparaty o długim czasie działania - w ocenie uwzględniono preparat Elocta, ale nie podano osobno wyników dla populacji dzieci w wieku < 12 lat
- Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono proces tworzenia populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla ósmego czynnika krzepnięcia krwi - nie prowadzono oceny skuteczności, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki określonego preparatu
- Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono proces tworzenia populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla ósmego czynnika krzepnięcia krwi - nie prowadzono oceny skuteczności, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki określonego preparatu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) za pomocą produktu Elocta u chorych na ciężką postać HA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) za pomocą produktu Elocta u dzieci chorych na ciężką postać HA
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji przedstawiono porównawczą ocenę leków Elocta oraz Adynovate w populacji pacjentów w wieku 12-18 lat

adolescents with hemophilia A: Is there a difference?. J Thromb Haemost 2019; 17(7):1085-1096

Chhabra A, Spurdan D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, Pleil AM, Mellor J, De Courcy J, Alvir J. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. Blood Coagul Fibrinolysis 2020; 31(3):186-192

Driessler F, Miguelino MG, Pierce GF, Peters RT, Sommer JM. Evaluation of recombinant factor VIII Fc (Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype. Blood Coagul Fibrinolysis 2017; 28(7):540-550

Ebbert PT, Xavier F, Malec LM, Seaman CD, Ragni MV. Observational study of recombinant factor VIII-Fc, rFVIII-Fc, in hemophilia A. Thromb Res 2020; 195:51-54

Hakimi Z, Santagostino E, Postma MJ, Nazir J. Recombinant FVIII-Fc Versus BAY 94-9027 for Treatment of Patients with Haemophilia A: Comparative Efficacy Using a Matching Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther 2020

Kershaw G, Chen VM, Cai N, Khoo TL. Australian comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein (Eloctate®). Haemophilia 2020; 26(5):e226-e229

Khair K, Pollard D, Harrison C, Hook S, O'Driscoll M, Holland M. HOw Patients view Extended half-life products: Impressions from real-world experience (The HOPE study). Haemophilia 2019; 25(5):814-820

Kremer Hovinga ICL, Schutgens REG, van der Valk PR, van Vulpel LFD, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Continuous infusion of extended half-life factor VIII (efmoroctocog alpha) for surgery in severe haemophilia A. Haemophilia 2018; 24(4):e280-e283

Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. Clin Pharmacol Drug Dev 2015; 4(3):163-174

Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E, Winding B, Dumont J, Jain N. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. Haemophilia 2018; 24(1):77-84

Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G, Kerlin BA, Tsao E, Allen G. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated

Nieodpowiednia interwencja - ocena i porównanie produktów o standardowym okresie półtrwania i przedłużonym okresie półtrwania u chorych na hemofilię A i B w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; dla HA oceniane produkty: Xyntha/ReFacto AF (moroctocog alfa), Advate (octocog alfa), Helixate FS/Helixate NexGen (octocog alfa), Kogenate FS/Kogenate (octocog alfa), Kovaltry (octocog alfa), Recombinate (octocog alfa), Nuwiq (simoctocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania A-LONG, w której porównano leki Elocta oraz Advate przy użyciu metody ROTEM, w kontekście powiązania jej wyników ze skutecznością obu preparatów (ocena czynników predykcyjnych)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki retrospektywnej oceny leku Elocta u chorych z hemofilią A bez względu na wiek - nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy pacjentów w wieku < 12 lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono wyniki analizy porównania pośredniego z dopasowaniem analizowanych populacji (analiza MAIC) produktu Jivi (BAY 94-9027) z lekiem Elocta - dane wykorzystane w analizie pochodziły z opublikowanych już badań klinicznych dla ocenianych preparatów (w przypadku leku Elocta - z badania A-LONG)

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba mająca na celu porównanie dwóch metod wyznaczania aktywności czynnika VIII krzepnięcia krwi w osoczu pacjentów i wyboru lepszej metody oceny aktywności długo działającego leku Elocta, po jego wprowadzeniu na rynek australijski

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównano ogólnie pacjentów otrzymujących standardowo działające VIII czynniki krzepnięcia krwi z pacjentami otrzymującymi produkty długo działające, ale nie podano informacji o stosowanych preparatach i nie oceniano poszczególnych preparatów, tylko grupy leków

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku chłopca otrzymującego lek Elocta okołozabiegowo

Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono proces tworzenia populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla ósmego czynnika krzepnięcia krwi - nie prowadzono oceny skuteczności, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki określonego leku

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badań A-LONG/ASPIRE, w której przedstawiono ocenę poprawy stanu stawów po wprowadzeniu profilaktyki preparatem Elocta (publikacja nie prezentowała danych, które mogły zostać wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza z badań A-LONG oraz Kids-LONG, w której oceniono wpływ

- with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia* 2017; 23(1):e39-e42
- Pitance V, Désage S, Lienhart A, Meunier S, Chamouard V. Haemophilia A patients' medication adherence to prophylaxis with efmoctocog alfa. *Haemophilia* 2021
- Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: Preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(6):747-755
- Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, Iorio A, Mancuso ME, Zhivkov T, Lissitchkov T. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol* 2019; 98(9):2035-2044
- Shapiro AD, Mahlangu JN, Perry D, Pasi J, Quon DV, Chowdary P, Tsao E, Li S, Innes A, Pierce GF, Allen GA. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 23(3):392-399
- Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, Pasi KJ, Hanabusa H, Pabinger I, Mahlangu J, Fogarty P, Lillcrap D, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, Nestorov I, Li S, Dumont JA, Jiang H, Brennan A, Pierce GF. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11):1788-1800
- Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, Bardan S, Buyue Y, Kamphaus GD, Konkle BA, Pierce GF. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia* 2014; 20(2):294-300
- Tagliaferri A, Matichecchia A, Rivolta GF, Riccardi F, Quintavalle G, Benegiamo A, Rossi R, Coppola A. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfus* 2020; 18(5):374-385
- Teitel J, Sholzberg M, Iorio A. Extended half-life factor VIII concentrates in adults with hemophilia A: Comparative pharmacokinetics of two products. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(2):349-355
- Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, Van Der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, Van Vulpen LFD, Schutgens REG. Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open* 2020; 4(4):E362-E364
- Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(3):414-419
- profilaktyki na ryzyko krwawień w związku ze zwiększeniem aktywności fizycznej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie zaprezentowano informacji na temat skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki stosowania efmoctocogu alfa, a jedynie dane o jego zużyciu i stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich (*adherence*)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia jedynie opis założeń i metodyki badania INHIBIT, mającego na celu ocenę sposobów zapobiegania tworzeniu się inhibitorów podczas terapii hemofilii
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające preparat Elocta w populacji dorosłych chorych (badanie *cross-over* porównujące lek Elocta z preparatem Jivi)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania A-LONG prezentująca szczegółową ocenę leczenia epizodów krwawień przy pomocy leku Elocta - nie zaprezentowano danych, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim z lekiem Afstyła
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania A-LONG, w której oceniano możliwość redukcji częstości podawania produktu Elocta (modelowanie statystyczne na podstawie intensywności leczenia przed badaniem i na schemacie stosowanym w badaniu)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie w którym porównano aktywność leków Elocta oraz Advate w próbkach osocza dostępnych w uczestniczących laboratoriach, nie oceniano pacjentów a jedynie parametry aktywności czynnika w próbce osocza
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leku Elocta w populacji dzieci i osób dorosłych, bez możliwości wyróżnienia wyników dla populacji < 12 lat
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena farmakokinetyki leku Eloctate w porównaniu do Adynovate, ale w grupie pacjentów dorosłych dokonujących zmiany leczenia (w niniejszym raporcie w przypadku takiej grupy badań poszukiwano populacji < 12 lat r.ż.)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leku Elocta w populacji dzieci i osób dorosłych, bez możliwości wyróżnienia wyników dla populacji < 12 lat
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające preparat Elocta w rama retrospektywnej oceny; dane przedstawiono w sposób pozwalający na ocenę liczby chorych z epizodami krwawień podczas profilaktyki lekiem Elocta wśród dzieci w wieku 12 lat lub mniej, niemniej jednak z uwagi na brak takich danych po stronie leku Afstyła, ostatecznie wyniki tego

Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, Veldman A, St Ledger K, Feussner A, Sidhu J. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2017; 15(6):1106-1114

badania nie zostały wykorzystane w zestawieniu obu preparatów; ogółem epizody krwawień odnotowano u 5/12 (41,7%) dzieci w wieku 12 lat lub mniej: 11 spontanicznych krwawień i 1 pourazowe

Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono proces tworzenia populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla ósmego czynnika krzepnięcia krwi - nie prowadzono oceny skuteczności, bezpieczeństwa lub farmakokinetyki określonego preparatu

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2017; 77(15):1677-1686
- Graf 2020** 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; 23(12):1493-1498

15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia* 2017; 23(3):408-416

Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny z metaanalizą porównującą ABR i zużycie rFVIIIc (Elocta) z produktami rFVIII (Advate, Xyntha, Novoeight, Nuwiq, Refacto) w czasie leczenia profilaktycznego u chorych na hemofilię A w wieku ≥ 12 lat; w przeglądzie nie oceniano produktu rFVIII-SC (Afstyla)

Raso S, Hermans C. Lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain) for the treatment of haemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(1):87-94

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – praca poglądowa opisująca stosowanie lonoctocogu alfa (rVIII-SC) w leczeniu hemofilii A

Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: Past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today* 2018; 54(4):269-281

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – praca poglądowa opisująca historię rozwoju rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi (rFVIII)

Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, Lassandro G, Giordano P. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6:261

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – praca poglądowa opisująca status rozwoju rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi (rFVIII) dostępnych we Włoszech w leczeniu ciężkiej hemofilii A

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 maja 2021 roku.

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog[all]	4
2	CSL627[all]	4
3	rFVIII-SC[all]	2
4	rVIII-SingleChain[all]	19
5	afstyla[tw]	8
6	"single chain" AND (recombinant AND (FVIII OR factor VIII))	58
7	"single chain" AND (rVIII OR rFVIII)	18
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	75
9	efmoroctocog[all]	19
10	eloctate[all]	82
11	elocta[all]	15
12	rFVIII-Fc[all]	16
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	96
14	#8 OR #13	164

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog AND [embase]/lim	12
2	csl627 AND [embase]/lim	21
3	'rfviii sc' AND [embase]/lim	5
4	'rviii singlechain' AND [embase]/lim	121
5	afstyla AND [embase]/lim	63
6	'single chain' AND recombinant AND (fviii OR (factor AND viii)) AND [embase]/lim	147
7	'single chain' AND (rviii OR rfviii) AND [embase]/lim	101
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	268
9	efmoroctocog AND [embase]/lim	59
10	eloctate AND [embase]/lim	146
11	elocta AND [embase]/lim	81
12	'rfviii fc' AND [embase]/lim	59

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	283
14	#8 OR #13	504

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lonoctocog	0
2	csl627	2
3	"rfviii-sc"	0
4	"rviii-singlechain"	2
5	afstyla	2
6	"single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))	10
7	"single chain" and (rVIII or rFVIII)	7
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	13
9	efmorococog	1
10	eloctate	6
11	elocta	3
12	"rfviii fc"	3
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	12
14	#8 OR #13	25

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 Stasyshyn 2017

Tabela 67. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Stasyshyn 2017*.

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne bez zaślepienia	Okres obserwacji	Mediana 5,6 mies., ogółem 5239 EDs		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID		
Liczba ośrodków	37 ośrodków (19 krajów)	Sponsor	CSL Behring		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Celem uzyskania ekspozycji na lek ≥ 50 (EDs) dni u ≥ 25 chorych z każdej grupy wiekowej (<6 lat oraz od 6 do ≤ 12 lat), do badania zaplanowano włączyć ≥ 75 pacjentów – zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi produkcji nowych leków zawierających czynnik VIII Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy w ramach leczenia profilaktycznego lub doraźnego otrzymali ≥ 1 wlew leku 				
Procedury	<p>Interwencja: lonoctocog alfa (rFVIII), produkt Afstyła</p> <p>Przydział do dwóch schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka: rFVIII w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień albo 2-3 \times tydz. lub dawkowanie i częstość przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lekarza na podstawie wcześniejszego schematu leczenia i dostępnych danych farmakokinetycznych (PK). Dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia Leczenie doraźne (on-demand) zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia. <p>W razie potrzeby dawka oraz częstość podania leku mogła ulec zmianie.</p> <p>Zamiana (<i>switching</i>) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ciężka hemofilia A, aktywność czynnika VIII <1% Wcześniejsze leczenie FVIII, >50 EDs przed rekrutacją do badania Wiek <12 lat 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wykrywalne miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie (u pacjenta lub krewnych w pierwszej linii) 				
Charakterystyka populacji	Charakterystyka		<6 lat, N=35	≤ 6 do <12 lat, N=49	Ogółem, N=84
	Wiek [lata]	mediana (zakres)	4,0 (1-5)	9,0 (6-11)	7,0 (1-11)
	Masa ciała [kg]	Mediana (zakres)	16,00 (10,0-26,2)	32,00 (18,7-87,5)	25,00 (10,0-87,5)
		Q1-Q3	13,7-19,6	26,3-40,0	16,9-34,9
	BMI [kg/m ²]	Mediana (zakres)	15,63 (13,4-20,0)	17,60 (11,9-29,6)	16,80 (11,9-29,6)
	Rasa, n (%)	azjatycka	9 (25,7%)	13 (26,5%)	22 (26,2%)
		biała	25 (71,4%)	36 (73,5%)	61 (72,6%)
		inne	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
	Grupa etniczna, n (%)	hiszpańska lub latynoska	1 (2,9%)	1 (2,0%)	2 (2,4%)
pozostałe		33 (94,3%)	48 (98,0%)	81 (96,4%)	
	brak danych	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

Przeptyw chorych	Skrzyning	Włączenie do badania	Przerwanie leczenia	Ukończenie badania (≥50 EDs)	Ukończenie badania przed upływem 50 EDs	
88	84	<6 lat, N=35	Profilaktyka, N=35	1 (2,9%)	27 (77,1%)	7 (20%)
			Leczenie doraźne, N=0	–	–	–
		≤6 do <12 lat, N=49	Profilaktyka, N=46	1 (2,9%)	35 (76,1%)	10 (21,7%)
			Leczenie doraźne, N=3	0	3 (66,7%)	0 (0,0%)

- **Roczne zużycie leku/osobę [IU/kg]:** mediana 4109, średnia 4312 (SD: 1491) w grupie z leczeniem profilaktycznym
- **Pojedyncza dawka [IU/kg]:** na początku badania mediana 32; na końcu badania mediana 32 (u chorych otrzymujących profilaktyczny wlew leku 3×tydz.), mediana 35,5 (profilaktyczny wlew 2×tydz.)
- **Liczba krwawień leczonych rFVIII:** 347 zdarzeń, 132 w grupie leczenia doraźnego i 215 u 80 chorych z ramienia profilaktyki
- **Ocena skuteczności hemostatycznej:**
 - bardzo dobra: 296 (85,3%)
 - dobra: 38 (11,0%)
 - umiarkowana: 12 (3,5%)
 - słaba/brak odpowiedzi: 1 (0,3%)
- **Liczba wlewów rFVIII konieczna do zatrzymania krwawienia:**
 - 1: 298 (85,9%)
 - 2: 34 (9,8%)
 - 3: 8 (2,3%)
 - >3: 7 (2,0%)

Grupa leczenia profilaktycznego

Skuteczność kliniczna, N=84

Parametr		Ogółem N = 80	3×tydz. N = 24	2×tydz. N = 40
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	3,69 (0,00; 7,20)	2,30 (0,0; 11,58)	4,37 (2,31; 7,24)
	Częstość (95% CI)	5,5 (4,8; 6,3)	5,8 (4,5; 7,4)	6,2 (5,2; 7,4)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	0,0 (0,00; 2,20)	0,0 (0,00; 3,03)	0,0 (0,00; 2,08)
	Częstość (95% CI)	1,9 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,9)	1,9 (1,4; 2,6)
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)	Mediana (IQR)	1,62 (0,00; 4,87)	0,82 (0,00; 5,32)	1,93 (0,00; 4,61)
	Częstość (95% CI)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,2; 4,4)	3,8 (3,1; 4,8)
parametr		<6 lat, N=35	≤6 do <12 lat, N=49	
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (Q1; Q3)	2,12 (0,00; 4,54)	5,11 (2,52; 10,50)	
	Częstość (95% CI)	3,0 (2,3; 4,0)	7,4 (6,3; 8,6)	
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)				
Mediana (Q1; Q3)		0,00 (0,00; 1,46)	0,00 (0,00; 3,20)	

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Częstość (95% CI)	0,9 (0,5; 1,5)	2,6 (2,0; 3,3)
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)			
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)	Mediana (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,89)	2,31 (0,00; 6,87)
	Częstość (95% CI)	1,1 (0,7; 1,8)	4,8 (4,0; 5,8)

- PK po pojedynczym wlewie 50 IU/kg rFVIII:

Parametr	Średnia (współczynnik zmienności [CV%])	
	<6 lat, N=20	≤6 do <12 lat, N=19
C_{max} [IU/dl]	80,2 (20,6%)	83,5 (19,5%)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,60 (21,1%)	1,66 (19,7%)
AUC_(0-last) [IU/h·dl]	1010 (28,4%)	1090 (26,4%)
AUC_(0-∞) [IU/h·dl]	1080 (31,0%)	1170 (26,3%)
t_{1/2} [h]	10,4 (28,7%)	10,2 (19,4%)
CL [ml/h·kg]	5,07 (29,6%)	4,63 (29,5%)
V_{ss} [ml/kg]	71,0 (11,8%)	67,1 (22,3%)
MRT [h]	12,4 (25,0%)	12,3 (16,8%)

**Bezpieczeństwo,
N=84**

- Profil występujących AEs/SAEs były zgodny z oczekiwanym u dzieci z ciężką hemofilią A
- TEAEs: u 64 (76,2%) pacjentów 183 AEs, o łagodnym nasileniu (137/183), umiarkowanym (42/183), ciężkim (4/183)
- Najczęstsze AEs: zapalenie błony nosowo-gardłowej, kaszel, ból głowy, ból stawów (brak wyników odsetków)
- TRAEs: nadwrażliwość u 1 chorego, o łagodnym nasileniu, nie uznane za ciężkie (*non-serious*), nie wymagające zmiany dawkowania leku
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: ból w stawach biodrowych u 1 chorego, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem
- SAEs: 11 zdarzeń u 9 chorych, u 4 chorych z grupy <6 lat i 5 z grupy ≥6 do <12 lat
- SAEs: złamanie ręki, rany szarpane, pourazowe pęknięcie śledziony, zator urządzenia medycznego, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, bakteriemia, zapalenie płuc, niedokrwistość i niestrawność
- SAEs nie były związane z leczeniem
- Nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Tolerancja leku (reakcje w miejscu podania):

- rFVIII był dobrze tolerowany

Tolerancja wlewu w ocenie badaczy:

- Brak reakcji w miejscu wlewu (np. rumienia): 99,4% (307/309) wlewów („none”)
- Rumień: 2 zdarzenia u 2 pacjentów („well defined”)
- Śwędzenie, ból i uczucie gorąca (*heat severity*): 3 (3,6%) pacjentów („very slight”)

Tolerancja wlewu w ocenie pacjentów:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,4% (4747/4774) wlewów
- Reakcje w miejscu wlewu: 0,56% (27/4774) wlewów, żadna nie była poważna (*severe*)

Stasyshyn 2017 (NCT02093897)

Brak znaczących różnic miejscowej tolerancji w ocenie badaczy i pacjentów.

Immunogenność,
N=84

- U żadnego chorego nie rozwinęły się inhibitory dla produktu Afstyla, ICI (częstość występowania inhibitora): 0% (95% CI: 0,0; 5,6%)
- Jeden chory włączony do badania z wyjściowo obecnym inhibitorem (miano 3,46 BU/ml), którego miano było błędnie oszacowane w momencie skryningu; po ok. 3 mies. leczenia profilaktycznego nie stwierdzono obecności inhibitora, wynik utrzymał się do końca badania
- U 10 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nie-inhibicyjne ADAs (przeciwciała anty-FVIII IgG i/lub IgM)
- 10 innych pacjentów wytworzyło nie-inhibicyjne ADAs w czasie badania
- U 19 pacjentów z grupy leczenia profilaktycznego z obecnymi nie-inhibicyjnymi ADAs (z wykluczeniem chorego z wyjściowo obecnym inhibitorem) mediana ABR (2,73) oraz odsetek pacjentów bez epizodów krwawień (31,6%) były liczbowo podobne do całej grupy leczenia profilaktycznego (N=80)
- Chorzy z ADAs, którzy zostali przydzieleni do oceny PK uzyskali podobne wyniki parametrów farmakokinetycznych do populacji ogólnej
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania

Uwagi

- Badanie uznano za ukończone w momencie uzyskania ekspozycji na lek wynoszącej ≥ 50 EDs

15.9.2 Mahlangu 2016

Tabela 68. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Mahlangu 2016*.

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne bez zaślepienia, fazy I/III	Okres obserwacji	ogółem 14306 EDs u 174 pacjentów
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	CSL Behring
Analiza statystyczna	<p>W badaniu przedstawiono statystyki opisowe.</p> <p>Nie przedstawiono oszacowania liczebności próby.</p> <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – pacjenci, którzy w ramach leczenia profilaktycznego lub doraźnego otrzymali ≥ 1 wlew leku.</p>		
Procedury	<p>Interwencja: lonoctocog alfa (rFVIII), produkt Afstyla</p> <p>Przydział do trzech schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka: rFVIII w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień albo od 20 do 50 IU/kg 2-3 x tydz. lub dawkowanie i częstość przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lekarza na podstawie wcześniejszego schematu leczenia • Leczenie doraźne (on-demand): zgodnie z wytycznymi World Federation of Hemophilia (WFH) <p>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie okołoperacyjne: schemat dawkowania zindywidualizowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta; dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH 		

Mahlanu 2016 (NCT01486927)

W razie potrzeby dawka oraz częstość podania leku mogła ulec zmianie.

Zamiana (*switching*) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.

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

Charakterystyka		Leczenie doraźne, N=27	Leczenie profilaktyczne, N=146	Wszyscy, N=174
Charakterystyka populacji	Wiek [lata] Mediana (zakres)	39,0 (23-64), ≥12 do <18 lat: 0 ≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)	28,0 (12-58), ≥12 do <18 lat: 14 (9,6%) ≥18 do ≤65 lat: 132 (90,4%)	29,5 (12-64) ≥12 do <18 lat: 0 ≥18 do ≤65 lat: 27 (100%)
	Masa ciała [kg] Średnia (SD)	Średnia: 78,1 (SD: 15,63)	Średnia: 74,0 (SD: 17,26)	Średnia: 74,6 (SD: 16,99)

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	Średnia: 25,2 (SD: 4,07)	Średnia: 24,1 (SD: 4,82),	Średnia: 24,3 (SD: 4,70)
	azjatycka	1 (3,7)	30 (20,5%)	31 (17,8%)
	biała	23 (85,2%)	102 (69,9%)	126 (72,4%)
Rasa, n (%)	czarna lub afroamerykańska	3 (11,1%)	11 (7,5%)	14 (8,0%)
	inne	0 (0,0%)	3 (2,1%)	3 (1,7%)
Grupa etniczna, n (%)	hiszpańska lub latynoska	2 (7,4%)	10 (6,8%)	12 (6,9%)
	pozostałe	25 (92,6%)	135 (92,5%)	161 (92,5%)
	nie odnotowano	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)

Podgrupa	Skryning	Włączenie do badania	Przerwanie leczenia	Ukończenie badania po upływie ≥50 EDs	Ukończenie badania przed upływem 50 EDs
Przeływ chorych		175	2 (1,1%)	120 (68,6%)	53 (30,3%)
Ogółem					
Leczenie profilaktyczne	204	146	0 (0,0%)	bd.	bd.
Leczenie doraźne (<i>on demand</i>)		27	0 (0,0%)	bd.	bd.

- **Roczne zużycie leku/osobę [IU/kg]:** mediana 4283, średnia 4494 (SD: 1778,17)
- **Pojedyncza dawka [IU/kg]:** 30 (IQR: 26; 38) (u chorych otrzymujących profilaktyczny wlew leku 3×tydz.), mediana 35 (IQR: 30; 41) (profilaktyczny wlew 2×tydz.)
- **Liczba krwawień leczonych rFVIII:** 848 zdarzeń, 835 (100%) krwawień ocenionych przez lekarza, mediana dawki rFVIII 34,7 IU/kg
- **Ocena skuteczności hemostatycznej:**
 - bardzo dobra: 603 (72,2%), mediana dawki rFVIII 32,2 IU/kg
 - dobra: 180 (21,6%), mediana dawki rFVIII 43,2 IU/kg
 - umiarkowana: 52 (6,2%), mediana dawki rFVIII 93,4 IU/kg
 - słaba/brak odpowiedzi: 0 (0%)
- **Liczba wlewów rFVIII konieczna do zatrzymania krwawienia:**
 - 1: 686 (80,9%), mediana dawki rFVIII 32,2 IU/kg
 - 2: 107 (12,6%), mediana dawki rFVIII 35,6 IU/kg
 - 3: brak danych
 - >3: 55 (6,5%), mediana dawki rFVIII 37,6 IU/kg

Skuteczność kliniczna, N=174

Skuteczność w schemacie leczenia profilaktycznego:

Parametr	Ogółem N = 146	3×tydz. N = 79	2×tydz. N = 47	
Roczna częstość krwawień (ABR)	Mediana (IQR)	1,14 (0,0; 4,2)	1,93 (0,0; 4,9)	0,0 (0,0; 3,3)
	Częstość (95% CI)	2,6 (2,3-2,9)	2,9 (2,5-3,4)	2,4 (1,9-3,0)
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)	Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 1,1)
	Częstość (95% CI)	1,6 (1,3-1,8)	1,9 (1,6-2,3)	1,3 (1,0-1,8)
Roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR)	Mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.
	Częstość (95% CI)	bd.	bd.	bd.

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała w grupie ze schematem leczenia profilaktycznego:

	Ogółem, N=146	3xtydz., N=79	2xtydz., N=47
% wszystkich krwawień spontanicznych, w czasie jednego epizodu krwawienia spontanicznego krwotok mógł nastąpić w kilku miejscach jednocześnie, stąd suma odsetków jest różna od 100%.			
stawy	147 (94,2%)	104 (97,2%)	39 (95,1%)
mięśnie	11 (7,1%)	7 (6,5%)	3 (7,3%)
inne	12 (7,7%)	8 (7,5%)	1 (2,4%)

Skuteczność rFVIII w leczeniu doraźnym:

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

Skuteczność rFVIII w podaniu okołozabiegowym:

- U 13 chorych wykonano 16 zabiegów chirurgicznych
- Mediana zużycia rFVIII, dawki przed- i śródoperacyjnie [IU/kg]: 89,36 (zakres: 40,45-108,58)
- Ocena skuteczności hemostatycznej (n zabiegów):
 - bardzo dobra: 15/16
 - dobra: 1/16

Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji ogólnej, bez względu na wiek pacjentów, nie wyróżniono wyników w podgrupie dzieci.

**Bezpieczeństwo,
N=174
(populacja ogólna)**

- AEs ogółem: 121 (69,5%) chorych, 325 zdarzeń
- TEAEs: 113 (64,9%) chorych, 292 zdarzeń
 - łagodne: 94 (54,0%), 225 zdarzeń
 - umiarkowane: 43 (24,7%), 61 zdarzeń
 - ciężkie: 5 (2,9%), 6 zdarzeń
- TRAEs: 13 (7,5%) chorych, 19 zdarzeń
- Najczęstsze TEAEs (≥5% chorych): zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból stawów, ból głowy
- Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs): 8 (4,6%), 10 zdarzeń
 - SAEs związane z leczeniem: 1 (0,6%) (nadwrażliwość)
 - SAEs nie związane z leczeniem: 7 (4,0%), 9 zdarzeń
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0 (0%)

Tolerancja leku (reakcje w miejscu podania):

- rFVIII był dobrze tolerowany

Mahlangu 2016 (NCT01486927)

Tolerancja wlewu w ocenie badaczy:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 552 (99,8%) wlewów
- Rumień: u 1 chorego (0,2%), ledwo dostrzegalny („barely perceptible”)

Tolerancja wlewu w ocenie pacjentów:

- Brak reakcji w miejscu wlewu: 99,3% spośród 13 580 wlewów
- Bardzo łagodne reakcje: 0,5% wlewów
- Łagodne reakcje: 0,15% wlewów
- Umiarkowane reakcje: 0,05% wlewów
- Brak poważnych (*severe*) reakcji w miejscu wlewu

**Immunogenność,
N=174**

- U żadnego chorego nie zidentyfikowano inhibitora czynnika VIII, częstość występowania inhibitora: 0% (95% CI: 0,0; 2,1%)
- U 8 pacjentów w momencie włączenia do badania stwierdzono nie-inhibycyjne przeciwciała (ADAs, immunoglobuliny klasy IgG i/lub IgM), u 7 z nich przeciwciała były obecne do końca badania, a u jednego nie stwierdzono przeciwciał na końcu badania
- U 4 pacjentów z brakiem przeciwciał na początku badania, stwierdzono obecność IgG i/lub IgM w trakcie badania, na końcu badania przeciwciała były obecne u 2 z nich
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał przeciwko komórkom jajnika chomika chińskiego (CHO) w czasie włączenia do badania i w czasie jego trwania

Uwagi

- brak

15.9.3 Klamroth 2016

Tabela 69. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Klamroth 2016*.

Klamroth 2016			
Rodzaj badania	prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną	Okres obserwacji	ocena PK po pojedynczym podaniu leku
Skala NOS	D****; C**; E***	Klasyfikacja AOTMiT	IIC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe, międzynarodowe	Sponsor	CSL Behring GmbH
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe; do porównania wyników między grupami użyto testu t lub testu Wilcoxona; wykonano analizy bez oraz z uwzględnieniem czynników dopasowania		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • związana z oceną farmakokinetyki • octocog alfa, produkt Advate: pojedynczy wlew w dawce 50 IU/kg po 4 dniach okresu wypłukania (<i>washout</i>) • lonococog alfa, produkt Afstyła: pojedynczy wlew 50 IU/kg, ≥ 4 dni po podaniu produktu Advate • Próbkę krwi do analizy PK pobierano bezpośrednio przed wlewem leku, oraz 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 48 i 72 h po podaniu leku 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII <1% normy • wiek: 12-65 lat • wcześniej leczeni czynnikiem VIII, ≥ 150 EDs 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • obecność inhibitora 		

Klamroth 2016							
Charakterystyka populacji (N = 27)	średni wiek (zakres) [lata]	średnia masa ciała (zakres) [kg]	średnie BMI (zakres) [kg/m ²]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)		
	35,4 (19-60)	77,86 (59-100)	24,71 (18,7-30)	kaukaska: 25 (92,6%) Afro-Amerykanie: 2 (7,4%)	doraźne: 13 (48,1%) profilaktyka: 14 (51,9%)		
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 27 chorych, wszyscy chorzy byli uwzględnieni w analizie PK 						
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza PK 						
	Parametr, średnia (SD)	Analiza z uwzgl. korekcji			Analiza bez korekcji		
		Advate, N=27	Afstyla, N=27	p	Advate, N=27	Afstyla, N=27	P
	IR [IU/dl·IU·kg]	2,32 (0,38)	2,24 (0,36)	p=0,3002	2,35 (0,37)	2,25 (0,36)	p=0,2210
	C _{max} [IU/dl]	116 (18,1)	113 (17,4)	p=0,4093	118 (17,6)	114 (17,2)	p=0,3044
	T _{max} [h] mediana (zakres)	0,58 (0,45–0,80)	0,68 (0,47–1,25)	p=0,0014	0,58 (0,45–0,80)	0,68 (0,47–1,25)	p=0,0014
	AUC _{0-last} [IU·h/dl]	1390 (455)	1950 (562)	p<0,0001	1490 (504)	2000 (581)	p<0,0001
	AUC _{inf} [IU·h/dl]	1440 (484)	2030 (621)	p<0,0001	1550 (552)	2090 (650)	p<0,0001
	t _{1/2} [h]	11,6 (3,6)	14,0 (3,4)	p=0,0004	13,3 (4,4)	14,5 (3,8)	p=0,0013
	CL [ml/h·kg]	3,91 (1,38)	2,69 (0,81)	p<0,0001	3,68 (1,41)	2,64 (0,85)	p<0,0001
MRT [h]	15,5 (4,7)	19,6 (4,9)	p<0,0001	17,1 (5,6)	20,4 (5,5)	p<0,0001	
V _{ss} [ml/kg]	55,8 (11,8)	49,6 (7,5)	p=0,0028	57,1 (11,2)	50,0 (7,5)	p=0,0005	
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> Żaden chory nie otrzymywał leczenia w trakcie oceny PK Nie stwierdzono poważnego naruszenia protokołu, który mógłby zaburzać wyniki oceny PK 						
	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: n=0 AEs w grupie lonoctocogu alfa: n=1; ból pleców i ból mięśniowo-szkieletowy, odpowiednio o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, żadne nie związane z leczeniem AEs w grupie lonoctocogu alfa: n=2; ból zęba, o łagodnym nasileniu, nie związany z leczeniem, i uogólnione uczucie gorąca, o łagodnym nasileniu, związany z leczeniem Wszystkie AEs ustąpiły Nie stwierdzono nieprawidłowości w ocenie oznak życiowych (dla obu leków) 						
	<u>Krwawienia w grupie lonoctocogu alfa:</u>						
	<ul style="list-style-type: none"> Spontaniczne krwawienie: n=1; krwimocz nie wymagający dodatkowego leczenia 						
	<u>Krwawienia w grupie octocogu alfa:</u>						
<ul style="list-style-type: none"> Krwawienie z nosa: n=1, trwający 15 minut, nie wymagający leczenia, ustąpił przed podaniem dawki octocogu alfa 							
<u>Ocena tolerancji wlewu:</u>							
<ul style="list-style-type: none"> Nie stwierdzono reakcji niepożądanych w miejscu wlewów obu leków; brak rumienia, swędzenia, bólu, uczucia gorąca, mierzalnego obrzęku ani stwardnienia 							
Immunogenność	<ul style="list-style-type: none"> Na końcu badania nie stwierdzono inhibitorów przeciwko produktowi Afstyla ani przeciwko produktowi Advate Spośród 27 chorych, 26 włączono do kolejnego etapu badania (leczenie) – u chorych nie stwierdzono rozwoju inhibitora ani ADAs 						
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Badanie stanowi jedną z części (1 etap) większego badania oceniającego produkt Afstyla Ograniczenie: badanie w populacji osób dorosłych, ale z uwagi na ograniczone dane dla produktu Afstyla zostało włączone do raportu 						

15.9.4 Olivieri 2020

Tabela 70. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Olivieri 2020.

Olivieri 2020							
Metodyka							
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie rekordów medycznych z Niemiec						
Zaślepienie	Brak						
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT			IVC		
Liczba ośrodków	21 ośrodków leczenia hemofilii (Niemcy)			Sponsor	CSL Behring		
Okres obserwacji	Dane zbierano od sierpnia do listopada 2018 r.; dla pacjentów leczonych rFVIII-SC zbierano dane wstecz dla wcześniejszego leczenia Średni czas trwania obserwacji: rFVIII-SC: 47 tyg. (zakres: 8-78); rFVIII-Fc: 52 tyg. (zakres: 52-52)						
Oszacowanie wielkości próby	Nie sprecyzowano.						
Analiza statystyczna	Za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) oszacowano istotność statystyczną różnic w średnim ABR i zużyciu produktów FVIII pomiędzy różnymi kohortami pacjentów. Model jako kowariaty uwzględniał wiek, masę ciała, nasilenie choroby i zużycie leku. Ocena istotności różnic w odsetku pacjentów z liczbą krwawień równą 0 spośród poszczególnych produktów obliczana była za pomocą testu dokładnego Fishera. Porównanie istotności statystycznej różnic dla zdarzeń przed do zdarzeń po zmianie leku na rFVIII-SC wykonywano testem t dla par. Testu McNemara użyto do oceny istotności statystycznej różnic w proporcji pacjentów z liczbą krwawień równą 0 pomiędzy rFVIII-SC a wcześniejszym produktem.						
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia roczna częstość krwawień (ABRs) • Średnia roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBRs) • Zużycie leku • U pacjentów aktualnie stosujących rVIII-S.C. wykonano porównanie z poprzednio stosowanym produktem FVIII jednak nie przedstawiono wyników w podgrupie z ciężką HA 						
Interwencja i komparatory							
	<ul style="list-style-type: none"> • rVIII-SC – produkt Afstyla (n = 40) • rFVIII-Fc – produkt Elocta (n = 47) • octocog alfa (Advate, rFVIII; n = 58) • octocog alfa (BAY 81-8973; Kovaltry, n = 40) • moroctocog alfa (ReFacto, n = 40) 						
W niniejszym raporcie uwzględniano tylko dane dla produktów rVIII-SC i rFVIII-Fc.							
Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni chorzy na HA ▪ Profilaktyczne stosowanie jednego z pięciu produktów rFVIII przez ≥ 8 tygodni ▪ Dzieci (<12 lat), nastolatki i dorośli 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano 						
Charakterystyka populacji	Liczebność populacji, N = 225	Średni czas trwania obserwacji	Liczba chorych z ciężką HA,	Dawkowanie leku $\leq 2 \times /$ tydzień	Średni wiek (SD) [lata]	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat	Średnia masa ciała (SD) [kg]

Olivieri 2020

		(zakres) [tygo- dnie]	n = 76 (33,8%*)				
rVIII-SC	40	47 (8-78)	12 (30,0%)	66,6%	29,9 (12,4)	39 (97,5%)	75,6 (13,2)
rFVIII-Fc	47	52 (52-52)	20 (42,6%)	70,0%	32,0 (15,4)	45 (95,7%)	69,5 (16,2)

Wyjściowe różnice między grupami Gdzie było to możliwe, podczas selekcji pacjentów brano pod uwagę wiek i nasilenie choroby celem zbalansowania wyjściowych charakterystyk pacjentów stosujących poszczególne produkty.

Przebieg chorych Nie dotyczy – badanie prowadzono w sposób retrospektywny, na podstawie rekordów medycznych.

Wyniki**Analiza skuteczności**

		rVIII-SC	rFVIII-Fc
<u>Pacjenci z ciężką HA</u>		N = 12	N = 20
	średnia (SD)	0,3 (0,7)	0,8 (1,5)
Średnia roczna częstość krwawień (ABR)	mediana (zakres)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-5,0)
	ABR = 0	9 (75,0%)	13 (65,0%)
	średnia (SD)	0,1 (0,3)	0,4 (1,0)
Średnia roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR)	mediana (zakres)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-4,0)
	ABR = 0	11 (91,7%)	17 (85,0%)
	średnia	83,2	97,2
Średnie zużycie FVIII [IU/kg/tydzień]	mediana	81,7	88,7

Profilaktyczne stosowanie rVIII-SC skutecznie zapobiega krwawieniom, przy jednoczesnym najmniejszym zużyciu pośród ocenianych produktów. U pacjentów zmieniających leczenie profilaktyczne na rVIII-SC zmniejszono częstość podań leku i jego zużycie w porównaniu do poprzedniego leczenia, przy podobnej lub potencjalnie mniejszej częstości krwawień.

Analiza bezpieczeństwa

Nie przedstawiono.

Uwagi

- Celem badania była ocena profilaktycznego stosowania rFVIII-SC i innych powszechnie stosowanych produktów rFVIII w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech
- Nasilenie choroby: ciężka (aktywność czynnika VIII <1% normy), umiarkowana (1% do ≤5% normy), łagodna HA (>5% normy)
- Częstość krwawień przeliczano na rok dzieląc liczbę zdarzeń przez liczbę miesięcy w okresie, z którego pochodziły dane (2-12 mies.) i mnożąc przez 12
- Dawkę i częstość podań sprawdzano na najbardziej aktualnej receptce: profilaktyczne zużycie leku było standaryzowane przez pomnożenie dawki na wlew przez liczbę wlewów na tydzień i podzielenie przez masę ciała pacjenta (kg), raportowane w jednostkach międzynarodowych (IU) produktu na kg masy ciała na tydzień [IU/kg/tydzień]
- W badaniu prowadzono analizę pacjentów, którym przepisano rVIII-SC

15.9.5 Simpson 2020, Yan 2020

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Simpson 2020, Yan 2020*.

Simpson 2020, Yan 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie rekordów medycznych z USA		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	11 ośrodków leczenia hemofilii (USA)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	Dane zbierano od maja do lipca 2018 r.; dla pacjentów leczonych rFVIII-SC zbierano dane do 3 lat wstecz dla wcześniejszego leczenia Średni czas trwania obserwacji: rFVIII-SC: 43 tyg. (zakres: 16-97); rFVIII-Fc: 52 tyg. (zakres: 52-52)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie sprecyzowano.		
Analiza statystyczna	Za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) oszacowano istotność statystyczną różnic w średnim ABR i zużyciu produktów FVIII pomiędzy różnymi kohortami pacjentów. Model jako kowariaty uwzględnił wiek, masę ciała, nasilenie choroby i zużycie leku. Ocena istotności różnic w odsetku pacjentów z liczbą krwawień równą 0 pośród poszczególnych produktów obliczana była za pomocą testu dokładnego Fishera. Porównanie istotności statystycznej różnic dla zdarzeń przed do zdarzeń po zmianie leku na rFVIII-SC wykonywano testem t dla par. Testu McNemara użyto do oceny istotności statystycznej różnic w proporcji pacjentów z liczbą krwawień równą 0 pomiędzy rFVIII-SC a wcześniejszym produktem.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Średnia roczna częstość krwawień (ABRs) Zużycie leku Częstość podawania leku u pacjentów aktualnie stosujących rVIII-SC wykonano porównanie z poprzednio stosowanym produktem FVIII jednak nie przedstawiono wyników w podgrupie z ciężką HA 		

Interwencja i komparatory

W publikacji *Yan 2020* przedstawiono porównanie długodziałających FVIII ze standardowymi FVIII, natomiast w *Simpson 2020* przedstawiono tylko dane dla długodziałających FVIII.

Produkty długodziałające

- **rVIII-SC** – produkt Afstylu (n = 40)
- **rFVIII-Fc** – produkt Elocta (n = 40)
- PEG-rFVIII – produkt Adynovate (n = 40)

Produkty standardowe

- Octocog alfa (n = 40)
- BAY 14-2222 (n = 40)
- BAY 81-8973 (n = 40)

W niniejszym raporcie uwzględniano tylko dane dla produktów **rVIII-SC** i **rFVIII-Fc**.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni chorzy na HA • Profilaktyczne stosowanie jednego z sześciu produktów rFVIII, trzech długodziałających dostępnych od maja 2017 r. (rVIII-SC, rFVIII-Fc, PEG-rFVIII) i trzech standardowych (octocog alfa, BAY 14-2222, BAY 81-8973) przez ≥ 8 tygodni • Dzieci (<12 lat), nastolatki i dorośli

Simpson 2020, Yan 2020

Charakterystyka populacji	Liczebność populacji, N = 120	Średni czas trwania obserwacji (zakres) [tygodnie]	Liczba chorych z ciężką HA	Dawkowanie leku ≤2x/tydzień	Średni wiek (SD) [lata]	Pacjenci w wieku ≥12 lat	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Kryteria wykluczenia
								▪ Nie sprecyzowano
rVIII-SC	40	43 (16-97)	35 (87,5%)	65,0%	28,7 (16,1)	35 (87,5%)	60,3 (18,0)	
rFVIII-Fc	40	52 (52-52)	33 (82,5%)	70,0%	30,8 (15,1)	35 (87,5%)	72,3 (24,9)	
Wyjściowe różnice między grupami	Gdzie było to możliwe, podczas selekcji pacjentów brano pod uwagę wiek i nasilenie choroby celem zbalansowania wyjściowych charakterystyk pacjentów stosujących poszczególne produkty.							
Przebieg chorych	Nie dotyczy – badanie prowadzono w sposób retrospektywny, na podstawie rekordów medycznych.							

Wyniki

Analiza skuteczności

	rVIII-SC	rFVIII-Fc
<u>Pacjenci z ciężką HA</u>	N = 35	N = 33
	mediana	2,5 (3,0)
	średnia	2,8 (3,0)
Średnia roczna częstość krwawień (ABR)	2,0 (0,0-12,0)	2,0 (0,0-12,0)
	ABR = 0	10 (28,6%)
	mediana	8 (24,2%)
ABR u pacjentów z dawkowaniem leku 2x/tydzień	1,5	1,0
	średnia	2,2
ABR u pacjentów z dawkowaniem leku 3x/tydzień	2,0	2,0
	średnia	3,1
	średnia	90,1 (32,9)
Zużycie FVIII [IU/kg/tydzień]	89,6	107,8 (39,4)
	mediana	112,9
Zużycie FVIII u pacjentów z dawkowaniem leku 2x/tydzień [IU/kg/tydzień]	średnia	n = 22, 81,2
Zużycie FVIII u pacjentów z dawkowaniem leku 3x/tydzień [IU/kg/tydzień]	średnia	n = 12, 106,7
		n = 10, 125,8
		n = 9, 151,4

Analiza bezpieczeństwa

Nie przedstawiono.

Uwagi

- Celem badania *Yan 2020* była ocena profilaktycznego stosowania 3 długodziałających produktów rFVIII: rVIII-SC, rFVIII-Fc, PEG-rFVIII oraz trzech produktów standardowych: octocog alfa (Advate; rFVIII), octocog alfa (BAY 81-8973; Kovaltry) i mo-roctocog alfa (ReFacto) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA; w *Simpson 2020* przedstawiono tylko ocenę produktów długodziałających
- W publikacjach *Yan 2020* i *Simpson 2020* dane dla poszczególnych leków pochodziły od tych samych pacjentów, z tego samego okresu (dane dla konkretnej oceny lub charakterystyki są takie same w obu publikacjach), wyniki z tych publikacji potraktowano więc jako wyniki jednego badania
- Nasilenie choroby: ciężka (aktywność czynnika VIII <1% normy), umiarkowana (1% do ≤5% normy), łagodna HA (>5% normy)

Simpson 2020, Yan 2020

- Częstość krwawień przeliczano na rok dzieląc liczbę zdarzeń przez liczbę miesięcy w okresie, z którego pochodziły dane (2-12 mies.) i mnożąc przez 12
- Dawkę i częstość podań sprawdzano na najbardziej aktualnej receptce: profilaktyczne zużycie leku było standaryzowane przez pomnożenie dawki na wlew przez liczbę wlewów na tydzień i podzielenie przez masę ciała pacjenta (kg), raportowane w jednostkach międzynarodowych (IU) produktu na kg masy ciała na tydzień [IU/kg/tydzień]
- W badaniu prowadzono analizę pacjentów, którym przepisano rVIII-SC

15.9.6 Powell 2012

Tabela 72. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Powell 2012.

Powell 2012			
Rodzaj badania	prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji, z grupą kontrolną (sekwencyjne podanie ocenianych interwencji)	Okres obserwacji	ocena PK po pojedynczym podaniu leku
Skala NOS	D****; C**; E***	Klasyfikacja AOTMiT	IIC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Biogen Idec
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe (średnie geometryczne parametrów farmakokinetycznych); do porównania wyników między grupami użyto modelu ANOVA		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ octocog alfa, produkt Advate: pojedynczy wlew w dawce 25 lub 65 IU/kg ▪ efmroctocog alfa, produkt Elocta: pojedynczy wlew w dawce odpowiadającej uprzednio zastosowanej dawce Advate (25 lub 65 IU/kg), po odpowiednio 3 lub 4 dniach (w zależności od dawki) od podania produktu Advate ▪ Próbkę krwi do analizy PK dla produktu Elocta pobierano bezpośrednio przed wlewem leku, oraz po 10 i 30 minutach, a następnie w godzinach 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96, 120 oraz 168 (w 7 dniu) po podaniu preparatu; dodatkowo, u pacjentów którzy otrzymali dawkę 65 IU/kg pobierano kolejne próbki po 192, 216 oraz 240 (10 dzień) godzinach od podania leku ▪ Próbkę do analizy PK dla produktu Advate pobierano w analogicznych punktach czasowych, w ciągu 72 godzin od podania leku w grupie otrzymującej 25 IU/kg oraz w ciągu 96 godzin w grupie otrzymującej 65 IU/kg ▪ Pacjentów obserwowano przez 28 dni po otrzymaniu produktu Elocta w celu oceny bezpieczeństwa, w tym w celu oceny inhibitorów (test w 14 oraz 28 dniu po podaniu leku) 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII <1% normy ▪ wiek: ≥ 12 lat ▪ wcześniej leczenia czynnikiem VIII (osoczopochodnym lub rekombinowanym), ≥ 100 dni ekspozycji 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uczulenie na białka mysie lub chomicze ▪ obecność inhibitora w wywiadzie lub wykrywalne stężenie inhibitora w trakcie skryningu ▪ przyjmowanie leków mogących zaburzać hemostazę lub przyjmowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych ▪ aktywne zakażenie bakteryjne lub wirusowe (inne niż HCV lub HIV) w ciągu 30 dni przed skryningiem 		

Powell 2012

Charakterystyka populacji	średni wiek (zakres) [lata]	średnia masa ciała (zakres) [kg]	Rasa: biała, n (%)	Rasa: azjatycka, n (%)
Ogółem (N = 16)	34,6 (23-61)	82,7 (54-111)	15 (93,8)	1 (6,3%)
Grupa 25 IU/kg (N = 6)	40,3 (23-61)	89,5 (73-105)	6 (100%)	0 (0,0%)
Grupa 65 IU/kg (N = 10)	31,1 (23-42)	78,7 (54-111)	9 (90,0%)	1 (10,0%)

Przebieg chorych

- Do badania włączono 19 chorych, 16 (84,2%) otrzymało leczenie i zostało uwzględnionych w analizie
- 3 (15,8%) osoby zostały wykluczone przed otrzymaniem leczenia: jeden uczestnik wycofał się z badania, drugi został wykluczony z uwagi na nieprzestrzeganie protokołu badania, natomiast kolejny został wycofany z badania na prośbę sponsora (zakończenie rekrutacji do badania)
- Jeden chory zastosował samodzielnie swój uprzednio stosowany produkt przed upływem okresu wymywania po dawce produktu Elocta, więc został wykluczony z analizy PK, ale był uwzględniany w ocenie bezpieczeństwa

Parametr; średnia geometryczna (95% CI)	Analiza PK					
	Dawka 25 IU/kg (N = 6)			Dawka 65 IU/kg (N = 9)		
	Advate	Elocta	GMR (95% CI), p	Advate	Elocta	GMR (95% CI), p
C _{max} [IU/dl]	63,6 (59,1; 68,3)	60,5 (53,1; 69,0)	0,952 (0,819; 1,11), p = 0,440	133 (105; 168)	119 (103; 136)	0,895 (0,795; 1,01), p = 0,061
AUC _{inf} [IU·h/dl]	994 (723; 1370)	1480 (1160; 1880)	1,48 (1,26; 1,76), p = 0,02	1800 (1350; 2400)	2800 (1980; 3970)	1,56 (1,33; 1,83), p < 0,001
t _{1/2} [h]	12,2 (9,14; 16,3)	18,8 (14,8; 23,8)	1,54 (1,40; 1,69), p < 0,002	11,0 (8,76; 13,9)	18,8 (14,3; 24,5)	1,70 (1,54; 1,89), p < 0,001
MRT [h]	17,5 (13,1; 23,4)	27,0 (21,3; 34,2)	1,54 (1,40; 1,69), p < 0,001	15,8 (12,6; 19,9)	27,0 (20,6; 35,3)	1,71 (1,54; 1,89), p < 0,001
IR [IU/dl·IU·kg]	2,49 (1,80; 3,45)	1,68 (1,31; 2,15)	0,673 (0,569; 0,796), p < 0,002	3,61 (2,71; 4,83)	2,32 (1,64; 3,29)	0,642 (0,547; 0,753), p < 0,001
CL [ml/h·kg]	43,9 (39,3; 49,0)	45,4 (39,3; 52,5)	1,04 (0,947; 1,13), p = 0,357	57,4 (48,3; 68,3)	62,8 (55,2; 71,5)	1,09 (0,976; 1,22), p = 0,107
V _{ss} [ml/kg]	2,56 (2,36; 2,78)	2,44 (2,12; 2,81)	0,952 (0,819; 1,11), p = 0,444	2,04 (1,61; 2,59)	1,83 (1,59; 2,10)	0,894 (0,795; 1,01), p = 0,60

- GMR – stosunek średnich geometrycznych

Bezpieczeństwo

- Zdarzenia występujące u przynajmniej 2 osób w przypadku któregośkolwiek leku, Advate vs Elocta:
- AEs ogółem: 5/16 (31,3%) vs 11/16 (68,8%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 0/16 (0,0%) vs 3/16 (18,8%)
- Ból głowy: 0/16 (0,0%) vs 3/16 (18,8%)
- Ból pleców: 0/16 (0,0%) vs 2/16 (12,5%)
- Ból mięśni: 0/16 (0,0%) vs 2/16 (12,5%)

Powell 2012

- Zaburzenia smaku: 0/16 (0,0%) vs 2/16 (12,5%)
- Większość zdarzeń miała charakter łagodny, żadne nie prowadziło do wycofania z badania; ponadto nie odnotowano epizodów poważnych krwawień oraz reakcji alergicznych po podaniu leku, reakcji w miejscu iniekcji oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Immunogenność

- Nie odnotowano obecności inhibitorów w żadnej z ocenianych próbek osocza

Uwagi

- W tabeli przedstawiono wyniki badania wykorzystane w porównaniu pośrednim leków Afstyla oraz Elocta (dodatkowo zestawiając najczęstsze AEs odnotowane w trakcie okresu obserwacji)
- W ramach badania przedstawiono również (w suplemencie do publikacji) dodatkowe wyniki oceny farmakokinetyki przy wykorzystaniu alternatywnego zestawu testowego (dwuetapowego) – wyników tych nie przedstawiono w niniejszej analizie, ale były zgodne z tymi obserwowanymi dla głównej analizy badania (zestaw jednoetapowy)

15.9.7 Pouplard 2020

bela 73. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Pouplard 2020.

Pouplard 2020

Rodzaj badania	obserwacyjne retrospektywne badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Okres obserwacji	ocena PK po pojedynczym podaniu leku
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	13 (Francja)	Sponsor	bd
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe (mediany z zakresem)		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Preparat Elocta ▪ W całej populacji (n = 114) mediana dawki wyniosła 40,6 (zakres: 25-59) IU/kg ▪ W podgrupie oceny porównawczej z preparatami o standardowym czasie działania (n = 47): mediana dawki 37,5 (zakres: 25-55) IU/kg 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z ciężką HA ▪ wcześniejsze leczenie czynnikami VIII krzepnięcia krwi o standardowym czasie działania (w przypadku podgrupy pacjentów wykorzystanej w porównawczej analizie leku Elcota i preparatów o standardowym czasie działania) 		
Kryteria wykluczenia	▪ nie zdefiniowano		
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana masy ciała (zakres) [kg]	
Ogółem (N = 114) – nie przedstawiono osobno charakterystyki pacjentów w wieku < 12 lat	31 (3-70)	67 (17-125)	
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w badaniu uwzględniono łącznie 114 chorych z ciężką hemofilią A ▪ wśród tych chorych, 25 (21,9%) było w wieku ≤ 12 lat, przy czym wyniki oceny PK przedstawiono dla 24 (96,0%) pacjentów 		

Pouplard 2020	
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jedyne wartości, które uzyskano dla populacji ≤ 12 lat dotyczyły parametrów IR oraz czasu półtrwania, w podziale na rodzaj testu ▪ Mediana IR (zakres), dla N = 24: w teście krzepnięciowym 1,8 (1,3-3,7), w teście chromogennym 2,4 (1,3-3,1) ▪ Mediana $t_{1/2}$ (zakres), dla N = 25: w teście krzepnięciowym 11,7 (8-20), w teście chromogennym 11,1 (8,5-19,5)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono
Immunogenność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W tabeli przedstawiono wyniki badania wykorzystane w zestawieniu leków Afstyła oraz Elocta ▪ W badaniu uwzględniono populację dzieci i dorosłych, ale część wyników podano w podgrupie dzieci w wieku ≤ 12 lat

15.9.8 A-LONG (Mahlangu 2014)

Tabela 74. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania A-LONG.

A-LONG (Mahlangu 2014), NCT01181128			
Rodzaj badania	prospektywne badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (sekwencyjne podanie ocenianych interwencji) – w przypadku oceny PK	Okres obserwacji	ocena PK po pojedynczym podaniu leku
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Biogen Idec
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe (średnie geometryczne parametrów farmakokinetycznych); podano wartość p dla oceny różnic między ocenianymi preparatami		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ octocog alfa, produkt Advate: pojedynczy wlew w dawce 50 IU/kg po okresie wymywania ≥ 4 dni ▪ efmoroctocog alfa, produkt Elocta: pojedynczy wlew w dawce 50 IU/kg, po okresie wymywania (≥ 4 dni) po podaniu leku Advate ▪ parametry farmakokinetyczne mierzono przez 72 godziny (po 10 lub 30 minutach, 1 godzinie, następnie po 6, 24, 48 i 72 godzinach) w przypadku leku Advate, oraz przez 120 godzin (po 10 lub 30 minutach, 1 godzinie, następnie po 6, 24, 72, 96 oraz 120 godzinach) w przypadku leku Elocta – dla tego drugiego preparatu, ocenę powtórzono po 12-24 tygodniach 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni z ciężką hemofilią A, aktywność FVIII $<1\%$ normy ▪ wiek: ≥ 12 lat ▪ wcześniej leczeni profilaktycznie lub doraźnie ▪ ≥ 12 epizodów krwawień w ciągu roku poprzedzającego badanie 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reakcje nadwrażliwości na inne, wcześniej stosowane preparatu FVIII ▪ obecność inhibitora w wywiadzie 		

A-LONG (Mahlangu 2014), NCT01181128

	▪ inne zaburzenia krzepliwości krwi			
Charakterystyka populacji	▪ w badaniu nie przedstawiono osobno charakterystyki podgrupy uczestniczącej w analizie farmakokinetycznej			
Przeływ chorych	▪ W ocenie sekwencyjnej farmakokinetyki uwzględniono 30 chorych, spośród których ocenę zarówno dla leku Elocta, jaki Advate udało się wykonać dla 28 (93,3%) osób			
Analiza PK				
	Średnie geometryczne (95% CI)	Elocta (N = 28)	Advate (N = 28)	p
Skuteczność kliniczna	t _{1/2} [h]	18,97 (17,03; 21,12)	12,43 (11,14; 13,86)	p < 0,001
	CL [ml/h·kg]	1,95 (1,71; 2,22)	3,04 (2,71; 3,41)	p < 0,001
	MRT [h]	25,15 (22,65; 27,91)	16,84 (15,22; 18,63)	bd
	IR [IU/dl·IU·kg]	2,24 (2,11; 2,38)	2,35 (2,21; 2,50)	bd
	V _{ss} [ml/kg]	49,10 (46,60; 51,70)	51,20 (47,20; 55,50)	bd
Bezpieczeństwo	▪ Nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów biorących udział w ocenie farmakokinetycznej			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki oceny farmakokinetyki przedstawiono w ramach niewielkiej podgrupy (N = 28) pacjentów biorących udział w większej, częściowo randomizowanej próbie klinicznej A-LONG ▪ W tabeli przedstawiono wyniki badania wykorzystane w porównaniu pośrednim preparatów Afstyla oraz Elocta ▪ Szczegółowe informacje odnośnie wyników oceny farmakokinetycznej w badaniu A-LONG uzyskano z tabelarycznych zestawień wyników na stronie clinicaltrials.gov ▪ Z uwagi na brak szczegółowych informacji, nie przeprowadzono oceny jakości badania w zakresie oceny farmakokinetyki 			

15.9.9 Kids A-LONG (Young 2015)

Tabela 75. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kids A-LONG.

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	mediana: 6,12 miesiąca (26,3 tyg.)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	23 (8 krajów)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe (mediana i IQR w ocenie skuteczności), z podziałem na dane dla populacji ogólnej i dwóch kohort wiekowych (< 6 lat i 6 - < 12 lat).		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: w dawce 50 IU/kg (próbki pobierane do 72 godz.) • <u>profilaktyka pierwotna</u>: w postaci dożylnych wlewów, 2 × w tyg. (w dniu 1. w dawce 25 IU/kg i w dniu 4. w dawce 50 IU/kg); modyfikacja dawek (maksymalnie do 80 IU/kg) i odstępu między 		

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

	nimi (minimalnie co 2 dni) były dozwolone (w oparciu o dane farmakoekonomiczne i ocenę krwawienia)				
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne (on-demand): nie przedstawiono 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chłopcy (z masą ciała ≥ 13 kg) z ciężką hemofilią A (aktywność endogennego FVIII $\leq 1\%$ na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie) • < 12 lat • ≥ 50 EDs na dowolny rekombinowany lub pochodzący z osocza produkt FVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę) • w przypadku osób chorych na HIV wymagano liczby płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$, liczby komórek CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ oraz wirerii < 400 kopii/ml • brak inhibitorów czynnika VIII (obecnie lub w wywiadzie; co najmniej dwa ujemne wyniki testów laboratoryjnych na inhibitora i/lub prawidłowy wynik test odzysku w ciągu pierwszych 50 EDs na FVIII i brak klinicznych objawów spadku odpowiedzi na podanie FVIII) • brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym • zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • inne zaburzenie krzepnięcia niż hemofilia A • reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub immunoglobulina IV • aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna) • klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w próbie • systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem: steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni • operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona) 				
Charakterystyka populacji (N = 78)	mediana wieku (zakres) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)
	5,0 (1-11)	21,30 (13,0-59,6)	biała: 48 (67,6%) czarna: 9 (12,7%) azjatycka: 5 (7,0%) inna: 9 (12,7%)	doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%) profilaktyka: 63 (88,7%) 1 × tydz.: 3 (4,8%) 2 × tydz.: 13 (20,6%) 3 × tydz.: 31 (49,2%) co drugi dzień: 16 (25,4%)	bd.
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączono 71 chorych. 4 chorych przerwało udział w próbie – 1 z powodu AEs, 2 wycofało zgodę, 1 z powodu złamania protokołu. Badanie ukończyło 67 (94,4%) pacjentów. 				
Skuteczność kliniczna		Grupa 0 do <6 lat, średnie wartości (CV) N=23	Grupa ≥ 6 do <12 lat, średnie wartości (CV) N=31		
	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,92, 95% CI: 1,80; 2,04	2,44, 95% CI: 2,07; 2,80		
	t _{1/2} [h]	12,67, 95% CI: 11,23; 14,11	14,88, 95% CI: 11,98; 17,77		

Kids A-LONG (NCT01458106; publikacja Young 2015)

CL [ml/h·kg]	3,60, 95% CI: 3,13; 4,07	2,78, 95% CI: 2,44; 3,13
MRT [h]	17,24, 95% CI: 15,40; 19,07	20,90, 95% CI: 17,06; 24,74
VSS [ml/kg]	58,58, 95% CI: 54,90; 62,27	52,13, 95% CI: 45,25; 59,01
ABR	0,00 (0,00; 3,96)	2,01 (0,00; 4,04)
AsBR	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
AsBR w obrębie stawów	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)

Ogółem <12 lat (N=69)

ABR: 1,96 (0,00; 3,96); AsBR: 0,00 (0,00; 0,00); AsBR w obrębie stawów: 0,00 (0,00; 0,00)

Leczenie profilaktyczne, mediana rocznego zużycia [IU/kg]: 4581,72 [obliczono na podstawie dostępnych danych, przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie]

Liczba epizodów krwawień: 86

Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy równa 1: 70 (81,4%)

Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy równa 2: 10 (11,6%)

Bezpieczeństwo

- ogólnie AEs były dobrze tolerowane i były typowe dla populacji dzieci (zaobserwowano 213 AEs)
- jakiegokolwiek AEs: 59 (85,5%)
- ciężkie AEs: 5 (7,2%)
- AEs związane z leczeniem: 2 (2,9%) – ból mięśni i wysypka rumieniowa (w stopniu innym niż ciężki)
- najczęstsze AEs: kaszel (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13,0%), upadek (8,7%)
- inhibitor FVIII: 0 (0%)
- nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także przerwania terapii z powodu AEs i zgonów

Uwagi

- W tabeli przedstawiono wyniki badania wykorzystane w zestawieniu leków Afstyła oraz Elocta
- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku
- EDs – dni ekspozycji
- wszyscy chorzy mieli ciężką hemofilię (FVIII ≤ 1%)

15.9.10 ASPIRE (Nolan 2016, Nolan 2020, Mahlangu 2016a)Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASPIRE.**ASPIRE (NCT01454739; publikacje Nolan 2016, Nolan 2020, MAHLANGU 2016A)**

Rodzaj badania	prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne	Okres obserwacji	mediana: 3,2 lat (zakres: 0,3-3,9)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Biogen

ASPIRE (NCT01454739; publikacje *Nolan 2016*, *Nolan 2020*, *MAHLANGU 2016A*)

Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe.																						
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • <u>związana z oceną farmakokinetyki</u>: nie dotyczy • <u>profilaktyka pierwotna</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyka indywidualna w postaci 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub dwa razy na tydzień (w dniu 1. w dawce 20-65 IU/kg i w dniu 4. w dawce 40-65 IU/kg); dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 80 IU/kg z częstością podania do 2 dni, jeśli było to konieczne, z utrzymaniem odpowiedniej aktywności FVIII i zapobieganiu występowania spontanicznych krwawień ○ profilaktyka cotygodniowa w dawce 65 IU/kg ○ profilaktyka zmodyfikowana u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub podawanej co tydzień (około 65 IU/kg) • <u>leczenie dorażne (on-demand)</u>: dostępne, nie przedstawiono szczegółów 																						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy ukończyli próbę <i>A-LONG</i> lub <i>Kids A-LONG</i> • PTPs, spełniający kryteria <i>A-LONG</i> i <i>Kids A-LONG</i> 																						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zdefiniowano 																						
Charakterystyka populacji	mediana wieku (zakres) [lata]	mediana masy ciała (zakres) [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie, n (%)	produkty wykorzystywane podczas wcześniejszego leczenia, n (%)																		
< 6 lat (N = 30)	4,5 (2-6)	bd.	biała: 20 (66,7%) czarna: 4 (13,3%) azjatycka: 3 (10,0%) inna: 3 (10,0%)	PTPs: 30 (100%)	bd.																		
6 do < 12 lat (N = 31)	9,0 (6-12)	bd.	biała: 22 (71,0%) czarna: 4 (12,9%) azjatycka: 1 (3,2%) inna: 4 (12,9%)	PTPs: 31 (100%)	bd.																		
Przeływ chorych	<ul style="list-style-type: none"> • do badania włączono 61 (91,0%) z 67 dzieci, którzy ukończyli próbę <i>Kids A-LONG</i> • w momencie analizy opisanej w publikacji <i>Nolan 2016</i> (data odcięcia danych 6 stycznia 2014 r.) 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 22 (36,1%) chorych, żaden chory nie przerwał przedwcześnie badania do tego punktu czasowego • ostatecznie (<i>Nolan 2020</i>) badanie <i>ASPIRE</i> ukończyło 54 (88,5%) pacjentów pierwotnie włączonych do badania <i>Kids A-LONG</i>: 7 (11,5%) zakończyło badanie przedwcześnie, w tym 2 (3,3%) z powodu naruszenia protokołu, 2 (3,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, oraz 3 (4,9%) z innych przyczyn 																						
Skuteczność kliniczna	<p><u>Dane z publikacji <i>Nolan 2020</i></u> Dzieci < 12 lat (N = 61)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie profilaktyczne, mediana rocznego zużycia [IU/kg]: 4940,00 [obliczono na podstawie dostępnych danych, przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>dzieci < 6 lat (N=29)</th> <th>dzieci 6 do < 12 lat (N=30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie dorażne, mediana skumulowanej dawki (zakres) w leczeniu pojedynczego krwawienia [IU/kg]</td> <td>58,4 IU/kg</td> <td>52,1 IU/kg</td> </tr> <tr> <td>ABR</td> <td>1,20 (0,60; 2,40)</td> <td>1,60 (0,60; 3,60)</td> </tr> <tr> <td>AsBR</td> <td>0,60 (0,00; 0,90)</td> <td>0,30 (0,00; 0,90)</td> </tr> <tr> <td>ABR w obrębie stawów</td> <td>0,60 (0,00; 1,30)</td> <td>0,70 (0,00; 1,70)</td> </tr> <tr> <td>AsBR w obrębie stawów</td> <td>0,00 (0,00; 0,60)</td> <td>0,00 (0,00; 0,60)</td> </tr> </tbody> </table>						dzieci < 6 lat (N=29)	dzieci 6 do < 12 lat (N=30)	Leczenie dorażne, mediana skumulowanej dawki (zakres) w leczeniu pojedynczego krwawienia [IU/kg]	58,4 IU/kg	52,1 IU/kg	ABR	1,20 (0,60; 2,40)	1,60 (0,60; 3,60)	AsBR	0,60 (0,00; 0,90)	0,30 (0,00; 0,90)	ABR w obrębie stawów	0,60 (0,00; 1,30)	0,70 (0,00; 1,70)	AsBR w obrębie stawów	0,00 (0,00; 0,60)	0,00 (0,00; 0,60)
	dzieci < 6 lat (N=29)	dzieci 6 do < 12 lat (N=30)																					
Leczenie dorażne, mediana skumulowanej dawki (zakres) w leczeniu pojedynczego krwawienia [IU/kg]	58,4 IU/kg	52,1 IU/kg																					
ABR	1,20 (0,60; 2,40)	1,60 (0,60; 3,60)																					
AsBR	0,60 (0,00; 0,90)	0,30 (0,00; 0,90)																					
ABR w obrębie stawów	0,60 (0,00; 1,30)	0,70 (0,00; 1,70)																					
AsBR w obrębie stawów	0,00 (0,00; 0,60)	0,00 (0,00; 0,60)																					

ASPIRE (NCT01454739; publikacje *Nolan 2016*, *Nolan 2020*, *MAHLANGU 2016A*)

dane z badania ASPIRE przedstawiono w podziale na grupy wiekowe, dla pacjentów otrzymujących profilaktykę indywidualną; w przypadku 2 pacjentów w grupie < 6 lat otrzymujących profilaktykę zmodyfikowaną IQR dla ABR wyniosło 3,4-4,1, w tym dla AsBR 2,0-3,1, dla ABR w obrębie stawów 1,3-4,1 oraz dla AsBR w obrębie stawów 1,3-3,1; ABR u 1 pacjenta otrzymującego profilaktykę zmodyfikowaną wyniosła 1 (było to krwawienie pourazowe)

Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostazy	1	79,9%	75,8%
	2	13,6%	17,6%
<u>Dane z publikacji <i>Nolan 2020</i></u>			Dzieci < 12 lat (N = 61)
Pacjenci z inhibitorem, n (%)	0 (0%)		
Skumulowana częstość występowania inhibitora, % (95% CI)	0,00 (0,00; 5,20)		
AEs ogółem	55/61 (90,2%)		
TRAEs	0/61 (0,0%)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0/61 (0,0%)		

Bezpieczeństwo**Uwagi**

- W tabeli przedstawiono wyniki badania wykorzystane w zestawieniu leków Afstyla oraz Elocta
- badanie otrzymało 7/8 punktów w ocenie za pomocą skali NICE (punktu nie przyznano z uwagi na brak informacji o rekrutacji chorych w sposób konsekwentny)
- w badaniu uwzględniono również dorosłych pacjentów z badania *A-LONG* (N = 151), ta grupa nie została opisana w niniejszym raporcie
- opisano interwencje, które stosowano u dzieci w wieku < 12 lat (można je było zmieniać dowolnie); dodatkowo pacjenci z próby *Kids A-LONG*, którzy w czasie trwania badania osiągnęli więcej niż 12 lat mogli otrzymać także profilaktykę podawaną co tydzień lub leczenie doraźne (zależne od typu i ciężkości występującego krwawienia)
- ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rFVIII Fc
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych z grupy leczenia doraźnego lub pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wlewy profilaktycznego leczenia rFVIII Fc (z wyłączeniem podania okołooperacyjnego)
- wstępne wyniki w publikacji *Nolan 2016*, końcowe w publikacji *Nolan 2020*
- w publikacji *Mahlangu 2016a* podsumowano informacje o użyciu okołooperacyjnym produktu Elocta wśród pacjentów z badań *Kids A-LONG* oraz ASPIRE, ale z uwagi na fakt, że po stronie preparatu Afstyla nie przedstawiono danych o użyciu okołooperacyjnym leku w populacji pediatrycznej, ostatecznie dane z tej publikacji nie zostały wykorzystane

15.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis badań wtórnych, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, porównanie pośrednie, zestawienie wyników Afstyla vs Elocta w populacji < 12 lat, wyszukiwanie badań w toku, opis dodatkowej oceny bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	24
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	24
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	30
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena lonoctocogu alfa.....	32
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności lonoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	42
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	47
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> ; lonoctocog alfa.....	48
Tabela 10. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyla); badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	50
Tabela 11. Dawkowanie lonoctocogu alfa przed i na końcu badania <i>Mahlangu 2016</i>	51
Tabela 12. Analiza farmakokinetyczna; lonoctocog alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	51
Tabela 13. Roczna częstość epizodów krwawień; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	53
Tabela 14. Roczna częstość epizodów spontanicznych krwawień do różnych miejsc ciała; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	54
Tabela 15. Roczna częstość epizodów krwawień, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku chorych; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badanie <i>Stasyshyn 2017</i>	54
Tabela 16. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	55
Tabela 17. Dawkowanie lonoctocogu alfa; chorzy leczeni profilaktycznie; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	56
Tabela 18. Roczna częstość epizodów krwawień; lonoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	56
Tabela 19. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie doraźne; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	57
Tabela 20. Ocena skuteczności lonoctocogu alfa w zatrzymywaniu epizodów krwawienia; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	58
Tabela 21. Ocena skuteczności hemostatycznej w profilaktyce okołozabiegowej; lonoctocog alfa; badanie <i>Mahlangu 2016</i>	60
Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i>	61

Tabela 23. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> .	63
Tabela 24. Tolerancja wlewu leku – ocena badaczy i pacjentów; lonoctocog alfa; badania <i>Stasyshyn 2017</i> i <i>Mahlangu 2016</i> .	64
Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.	67
Tabela 26. Przeptyw pacjentów w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.	68
Tabela 27. Kryteria selekcji chorych w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.	68
Tabela 28. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> – rzeczywista praktyka kliniczna; rFVIII-SC vs rFVIII-Fc.	69
Tabela 29. Produkty lecznicze stosowane w badaniach <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> – uwzględnione w raporcie; lonoctocog alfa i efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne.	70
Tabela 30. Częstość podawania leku; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> .	71
Tabela 31. Definicje punktów końcowych; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> .	72
Tabela 32. Roczna częstość epizodów krwawień u pacjentów z ciężką HA; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i> .	72
Tabela 33. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> i <i>Simpson 2020</i> , <i>Yan 2020</i> .	75
Tabela 34. Charakterystyka metodyki badań (analiz) uwzględnionych w porównaniu pośrednim leków Afstyla oraz Elocta.	79
Tabela 35. Przeptyw chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	79
Tabela 36. Kryteria selekcji w badaniach <i>Klamroth 2016</i> oraz <i>A-LONG</i> .	80
Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>Klamroth 2016</i> .	80
Tabela 38. Opis interwencji ocenianej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim leków Afstyla oraz Elocta.	81
Tabela 39. Ocena parametrów farmakokinetycznych, z uwzględnieniem korekcji i bez; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i> .	82
Tabela 40. Ocena parametrów farmakokinetycznych; badanie <i>A-LONG</i> .	83
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i> .	85
Tabela 42. Ocena immunogenności lonoctocogu alfa i octocogu alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i> .	85
Tabela 43. Tolerancja wlewu leku; lonoctocog alfa vs octocog alfa; badanie <i>Klamroth 2016</i> .	86
Tabela 44. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta.	86
Tabela 45. Metodyka badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.	91

Tabela 46. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.	91
Tabela 47. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.	93
Tabela 48. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa po stronie produktu Elocta.	95
Tabela 49. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów po stronie produktu Elocta.	96
Tabela 50. Zestawienie wyników oceny farmakokinetycznej Afstyla vs Elocta, populacja dzieci < 12 lat.	98
Tabela 51. Zużycie leku w badaniach opisujących wyniki oceny leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.	99
Tabela 52. Roczna częstość występowania epizodów krwawień, zestawienie wyników dla leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.	100
Tabela 53. Liczba wlewów konieczna do uzyskania hemostaz, zestawienie wyników dla leków Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.	101
Tabela 54. Zestawienie oceny bezpieczeństwa produktów Afstyla oraz Elocta w populacji dzieci < 12 lat.	102
Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych na podstawie <i>ChPL Afstyla 2020</i>	103
Tabela 56. Badania w toku oceniające produkt Afstyla.	107
Tabela 57. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta.	130
Tabela 58. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, Afstyla vs Elocta.	134
Tabela 59. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	135
Tabela 60. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	135
Tabela 61. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	137
Tabela 62. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	140
Tabela 63. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.	145
Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	153
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	153
Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	154
Tabela 67. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Stasyshyn 2017</i>	155
Tabela 68. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Mahlangu 2016</i>	158
Tabela 69. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Klamroth 2016</i>	162
Tabela 70. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Olivieri 2020</i>	164
Tabela 71. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Simpson 2020, Yan 2020</i>	166

Tabela 72. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Powell 2012.	168
Tabela 73. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Pouplard 2020.	170
Tabela 74. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania A-LONG.	171
Tabela 75. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Kids A-LONG.	172
Tabela 76. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ASPIRE.	174

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	41
Wykres 2. Przepływ chorych w badaniu <i>Stasyshyn 2017</i> ; lonococog alfa.	44
Wykres 3. Przepływ chorych w badaniu <i>Mahlangu 2016</i> ; lonococog alfa.....	45
Wykres 4. Metaanaliza stosunku rocznej częstości krwawień; lonococog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>	74
Wykres 5. Metaanaliza braku krwawień w okresie średniorocznym (ABR = 0); lonococog alfa vs efmoroctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania <i>Olivieri 2020</i> , <i>Simpson 2020</i> i <i>Yan 2020</i>	75
Wykres 6. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta, dane po stronie leku Afstyla nie korygowane o wartości wyjściowe.	88
Wykres 7. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta, dane po stronie leku Afstyla korygowane o wartości wyjściowe.	89
Wykres 8. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta, dane po stronie leku Afstyla nie korygowane o wartości wyjściowe.	132
Wykres 9. Porównanie pośrednie parametrów farmakokinetycznych, leki Afstyla vs Elocta, dane po stronie leku Afstyla korygowane o wartości wyjściowe.	133

Piśmiennictwo

- Afstyla APD 2021** [redacted] Afstyla (lonococog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021.
- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonococog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2017; 77(15):1677-1686
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- CHMP 2016** European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyla (lonococog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- ChPL Afstyla 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Afstyla. 22/02/2018 Afstyla -EMA/H/C/004075 - N/0002 z dnia 07.04.2020.
Data ostatniego dostępu: 04.03.2021
- ChPL Elocta 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Elocta z dnia 26.02.2021 r. Elocta -EMA/H/C/003964 -II/0039.
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- ClinicalTrials 2021** Dodatkowe dane do badania A-LONG, dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01181128?view=results>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2017a** European Medicines Agency. Afstyla lonococog alfa.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018r.
- EMA 2021** What are the risks associated with Afstyla?
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- FDA 2021** Afstyla
Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/afstyla>

Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.

- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- FDA Application 2021** BLA Clinical Review Memorandum. Afstyla application.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/media/98463/download>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- FDA Memorandum 2021** Safety and utilization review for the Pediatric Advisory Committee, product Afstyla.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/media/140189/download>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Graf 2020** 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; 23(12):1493-1498
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kühne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lieuw 2017** Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *Journal of Blood Medicine* 2017;8 67-73.
- Mahlangu 2014** Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3):317-325
- Mahlangu 2016** Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5):630-637
- Mahlangu 2016a** Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, Nogami K, Young G, Cristiano LM, Dong Y, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor VIII

- Fc fusion protein (rFVIII_{FC}) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2016; 116(1):1-8
- MASAC 2017a** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. January 2018.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.03.2018r.
- Moher 2009** 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.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nolan 2016** Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII_{FC}) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(1):72-80
- Nolan 2020** Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, Young G, Konkle BA, Barnes C, Nogami K, Santagostino E, Pasi KJ, Khoo L, Winding B, Yuan H, Fruebis J, Rudin D, Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020; 26(3):494-502
- Olivieri 2020** Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol* 2020; 104(4):310-317
- Orphanet 2021** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. January 2021.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- Pouplard 2020** Pouplard C, Sattler L, Ryman A, Eschwege V, De Maistre E, Flaujac C, Szymezak J, Grand F, Repesse Y, Galinat H, Donnard M, Ternisien C, Iorio A, Chelle P, Jeanpierre E. Multicentre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia* 2020; 26(2):282-289
- Powell 2012** Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, Jiang H, Li L, Dumont JA, Goyal J, Zhang X, Sommer J, McCue J, Barbetti M, Luk A, Pierce GF. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012; 119(13):3031-3037

- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Simpson 2020** 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
- Srivastava 2014** Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten EP, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Wytyczne Leczenia Hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia. Wydanie drugie, przygotowane przez Grupę Roboczą do Spraw Wytycznych Leczenia z ramienia Światowej Federacji Hemofilii. Warszawa 2014.
- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15(4):636-644
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Yan 2020** 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; 26(10):1258-1265
- Young 2015** Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977