

Analiza Problemu Decyzyjnego

Afstyla[®] (Ionoctocog α)

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

Wykonawca

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

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[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 31 maja 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Hemofilia A (ICD-10 D66).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Rozpoznanie	17
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	20
2.5 Obraz kliniczny.....	23
2.6 Epidemiologia	24
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	29
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	34
2.9 Niezaspokojone potrzeby (z ang. <i>unmet needs</i>)	36
2.10 Leczenie hemofilii A.....	37
2.11 Wytyczne kliniczne	47
2.11.1 Wytyczne krajowe.....	47
2.11.2 Wytyczne zagraniczne.....	49
2.11.2.1 World Federation of Hemophilia	49
2.11.2.2 United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation.....	50
2.11.2.3 Medical and Scientific Advisory Council.....	50
2.11.2.4 Nordic Haemophilia Council.....	51
2.11.2.5 Konsensus ekspertów w Europie	52
2.11.2.6 National Haemophilia Council.....	52
2.11.2.7 The Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation	53
2.11.2.8 Haemophilia Foundation of New Zealand.....	53
2.11.2.9 European Association for Haemophilia and Associated Disorders.....	54
2.11.3 Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	56
2.12 Zasady refundacji leczenia hemofilii A.....	59
3 Wybór populacji docelowej.....	64
4 Liczebność populacji docelowej	66

5	Opis ocenianej interwencji – Afstyla® (lonococog alfa).....	71
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	71
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	79
6	Rekomendacji agencji HTA	80
6.1	Rekomendacje AOTMiT	80
6.2	Rekomendacje zagraniczne	81
7	Dobór komparatorów.....	84
8	Dobór punktów końcowych	86
9	Zakres analiz.....	88
9.1	Analiza kliniczna.....	88
9.2	Analiza ekonomiczna	90
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	91
10	Załączniki.....	93
10.1	Opis komparatora – Elocta (efmoroctocog alfa).....	93
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	102
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021).....	104
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	110
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	116
	Spis Tabel	117
	Spis Wykresów	119
	Piśmiennictwo	120

Wykaz skrótów

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

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

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PI-COS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania lonoctocogu alfa (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 Hemofilie i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

Problem zdrowotny

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

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

a prawdopodobieństwo przekazania cechy wynosi 0,5.

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

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

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

Szacuje się, że około 80-85% przypadków hemofilii to hemofilia A. Częstość występowania w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000. Wg danych opublikowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w 2018 łącznie odnotowano 2253 przypadków hemofilii A, z których 148 było powikłanych inhibitorem.

Praktyka kliniczna

W postępowaniu leczniczym hemofilii A stosuje się leczenie objawowe, na które składają się leki hamujące fibryinolizę oraz leczenie zastępcze (substytucyjne). Wśród koncentratów czynników krzepnięcia wyróżnia się preparaty rekombinowane i osoczopochodne oraz koncentraty o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania. Produkty o wydłużonym działaniu powstały dzięki modyfikacjom leków rekombinowanych polegających na zastosowaniu technologii pojedynczego łańcucha (lonoctocog alfa), kowalentnemu wiązaniu z domeną Fc immunoglobuliny G (efmoroktokog alfa) lub pegyłowaniu rFVIII (rurioktokog alfa pegol, damoktokog alfa pegol, turoktokog alfa pegol). Produkty te znajdują zwłaszcza zastosowanie u pacjentów z przypadkami częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

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

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego

Afstyla®. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi Afstyla® (lonoctocog alfa) jest wskazana do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Oceniana interwencja może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afstyla® w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży (*untreated paediatric patients* - PUPs).

Problem decyzyjny dotyczy finansowania leku Afstyla w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu. Z uwagi na powyższe populację docelową stanowią będą pacjenci z ciężką postacią hemofilii A ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), zwłaszcza którzy wymagają wdrożenia leczenia rFVIII o przedłużonym działaniu (z ang. *Extended Half-Life*) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

Oceniana interwencja

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

endogennym FVIIIa. Afstyla® 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 zaleceniami leku są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały między kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność preparatu poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne. Wobec powyższego, oceniana interwencja potencjalnie może spełniać oczekiwania pacjentów chorujących na hemofilię typu A. Lonoctocog alfa należy do czynników krzepnięcia III generacji.

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

Dobór komparatorów

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w ramach terapii I linii celem zapobiegania krwawieniom u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia. Do-

datkowo autorzy nowszych wytycznych klinicznych, wskazują, że u chorych na ciężką postać hemofilii A należy rozważyć zastosowanie koncentratów czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania.

Wśród preparatów o przedłużonym działaniu można wyróżnić lonoctocog alfa (Afstyla), efmoroktokog alfa (Elocta), a także preparaty pegylowane (PEG-rFVIII) – rurioktokog alfa pegol (Adynovi), damoktokog alfa pegol (Jivi) oraz turoktokog alfa pegol (Esperoct). Spośród nich jedynie Afstyla i Elocta podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegają ocenie AOTMiT. Ponadto wśród potencjalnych komparatorów jedynym preparatem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach jest lek Elocta.

Podsumowując, rozważając technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ramach modułu IV Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wśród preparatów czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu po uwzględnieniu powyższych argumentów jako komparator dla ocenianej interwencji uznano efmoroktokog alfa (Elocta).

Zakres analiz

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

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia

12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

Analiza kliniczna

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

- **Populacja (P, z ang. Population):**
 - 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
- **Komparator (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 (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 włączanych badań (S, z ang. Study):**
 - Badania z randomizacją (RCT)
 - Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramienne, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, post-marketingowe, badania w rzeczywistej praktyce klinicznej, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd.

- 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).

Analiza ekonomiczna

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji leku Afstyla® powinna uwzględniać dwa alternatywne scenariusze:

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych,

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

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

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania lonoctocogu alfa (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.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Hemofilia A (ICD-10 D66)

Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna wynikająca ze zmniejszonej aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu krwi (*Windyga 2020*). Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2018*).

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

- ciężką – aktywność czynnika VIII <1% normy;
- umiarkowaną – aktywność czynnika VIII 1-5% normy;
- łagodną – aktywność czynnika VIII 5-50% normy (*Windyga 2020*).

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

nięcia VIII poniżej 1% wartości prawidłowej. Ze względu na obecność niespójności w zakresie definicji postaci choroby w poniższym opracowaniu przyjęto określenie ciężkiej hemofilii A dla poziomu aktywności czynnika krzepnięcia VIII <1%, zgodnie z programem lekowym.

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

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A (Windyga 2016).

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

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

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) rozpoznanie hemofilii A zostało zawarte w grupie zaburzeń krzepnięcia, plamic i innych skaz krwotocznych i określone jest kodem D66 – dziedziczny niedobór czynnika VIII (ICD-10 2019).

Wg najnowszej klasyfikacji ICD-11 wydanej w 2018 roku hemofilia A została opatrzona kodem 3B10.0 (ICD-11 2020).

2.2 Etiologia i patofizjologia

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

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

Hemostaza pierwotna, na którą składają się takie procesy jak adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi, zazwyczaj u chorych na hemofilię A przebiega prawidłowo (*Windyga 2008*). Przyczyną krwawień w hemofilii typu A jest upośledzenie wewnątrzpochodnej tenazy, której kofaktorem jest czynnik VIII. Niewydolność tego układu doprowadza do zahamowania powstawania trombiny (*Windyga 2020*). U chorych na hemofilię płytkowy czop hemostatyczny nie jest wystarczająco wzmocniony włóknikiem (fibryną), ponieważ ze względu na niedobór czynnika VIII, nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny odpowiadająca za przejście fibrynogenu w fibrynę. Słaba struktura skrzepliny łatwo może ulec rozpadowi doprowadzając do epizodów nadmiernego krwawienia (*Windyga 2016*).

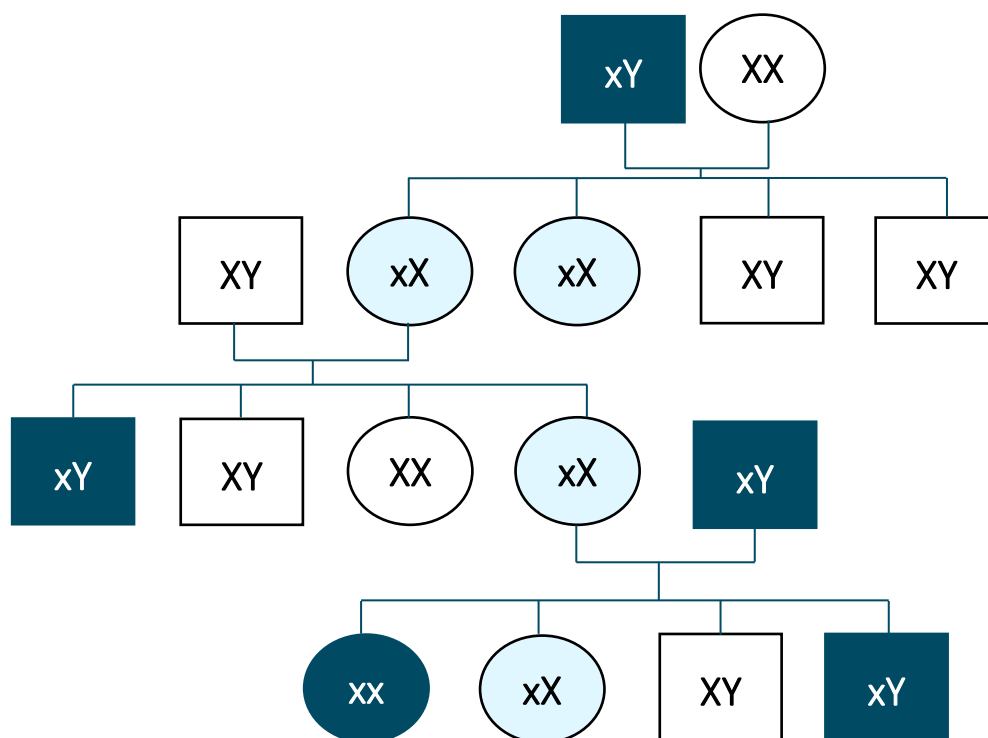
Gen odpowiadający za prawidłowe funkcjonowanie czynnika VIII zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu X. Najczęstszym defektem prowadzącym do rozwoju schorzenia są duże inwersje i translokacje eksonów 1-22, które odpowiadają za 45% przypadków ciężkich postaci choroby. Przyczyną mogą być również mutacje punktowe oraz duże i małe delecje. W wyniku wyżej wymienionych zaburzeń genetycznych może dojść do całkowitego braku syntezy czynnika VIII, zmniejszenia lub syntezy nieprawidłowego białka (*Windyga 2020*).

Ze względu na charakter dziedziczenia hemofilii objawy schorzenia pojawiają się głównie u mężczyzn, a w związku z tym, że przekazywany w rodzinie gen ma tą samą mutację, mężczyźni cierpiący z powodu tej choroby mają zazwyczaj taką samą postać (*Windyga 2016*). Kobiety z reguły są nosicielkami wadliwego genu, a aktywność czynnika VIII jest na dolnej granicy normy, jednak w niektórych przypadkach może dojść do manifestacji choroby (np. zespół Turnera, skrajna lionizacja, odziedziczenie genu hemofilii od obu rodziców) (*Windyga 2020*). Pewnymi nosicielkami hemofilii A są córki mężczyzn chorych na hemofilię, matki co najmniej dwóch chorych synów oraz matki jednego chorego syna, w których rodzinie występuje jeszcze inny krewny z hemofilią typu A. Potencjalnymi nosicielkami hemofilii są córki nosicieli (a także siostry mężczyzn chorych na hemofilię) oraz matki jednego chorego syna (z ujemnym wywiadem rodzinnym). Prawdopodobieństwo przekazania genu hemofilii przez nosicielkę wynosi 0,5, co świadczy o tym, że ryzyko wystąpienia hemofilii u syna oraz nosicielstwa u córki wynosi 50% (*Windyga 2016*). Aktywność czynnika VIII w osoczu kobiety będącej nosicielką wynosi zazwyczaj około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca do zachowania prawidłowej hemostazy organizmu. Wobec powyższego, nosicielki genu rzadko wykazują skłonności do nieprawidłowych krwawień ze względu na to schorzenie (*Windyga 2008*). Należy jednak zwrócić uwagę, że kobiety, u których stwierdzono poziom czynnika krzepnięcia VIII około 40-60% mogą wykazywać zwiększoną skłonność do krwawień. Najczęstszymi objawami występującymi w tej grupie cho-

rych są nasilone krwawienia miesięczne i obfite krwawienia po interwencjach medycznych. W związku z powyższym, nosicielki ze znacznie obniżonym poziomem czynnika krzepnięcia powinny być zaliczane do chorych wymagających odpowiedniego leczenia (Srivastava 2014).

Sposób dziedziczenia hemofilii A został zobrazowany na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram dziedziczenia hemofilii A (Windyga 2020).



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

2.3 Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo należy wykonać testy przesiewowe oceniające funkcjonowanie hemostazy, które obejmują oznaczenie: liczby płytek krwi, czasu krwawienia lub okluzji, czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub stężenia fibrynogenu (Windyga 2008). W tabeli poniżej zestawiono różnice w badaniach przesiewowych hemostazy w wybranych skazach krwotocznych.

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

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

* jeśli aktywność czynnika VIII lub IX jest większa niż 30% normy, APTT może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych;

N wartość prawidłowa;

↑ czas przedłużony;

↓ wartość zmniejszona;

vWD choroba von Willebranda;

BT czas krwawienia (z ang. *bleeding time*);

PFA-100 z ang. *Platelet Function Analyzer*

PT czas protrombinowy (z ang. *prothrombine time*);

APTT czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*);

TT czas trombinowy (z ang. *thrombine time*);

PLT liczba płytek krwi (z ang. *platelets*).

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

Rozpoznanie hemofilii A jest stawiane na podstawie dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego uwzględniającego w szczególności rodzinę matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających (Windyga 2020). W tabeli poniżej zestawiono badania umożliwiające postawienie diagnozy.

Tabela 3. Badania pomocnicze w rozpoznaniu hemofilii A (Windyga 2020).

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

APTT czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *activated partial thromboplastin time*);

PT czas protrombinowy (z ang. *prothrombine time*);

PLT liczba płytek krwi (z ang. *platelets*);

VIII:C koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. *coagulation activity*).

W procesie diagnostycznym skaz osoczowych należy mieć na uwadze fakt, że w przypadku aktywności czynnika VIII na poziomie >30 IU/dl (łagodna hemofilia) APTT często może być w granicach normy. W powyższej sytuacji, w celu ostatecznego rozpoznania hemofilii, konieczne jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności czynnika VIII. Do oznaczenia koagulacyjnej aktywności czynnika VIII (VIII:C, z ang.

coagulation activity) stosuje się metodę jednostopniową koagulacyjną opartą na pomiarze APTT. Rzadziej wykorzystuje się metodę dwustopniową wykorzystującą substrat chromogeny (*Windyga 2016*).

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

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

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

W diagnostyce różnicowej hemofilii A należy wziąć pod uwagę (*Windyga 2020*):

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

- nabyte niedobory wielu czynników krzepnięcia:
 - niedobór witaminy K;
 - choroby wątroby;
 - rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe;
 - zaburzenia krzepnięcia krwi po masywnych przetoczeniach;

- antykoagulant toczeniowy;
- leki przeciwkrzepliwe:
 - antagoniści witaminy K (VKA, z ang. *vitamin K antagonists*);
 - heparyna niefrakcjonowana;
 - heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynkus;
 - bezpośrednie inhibitory trombiny (np. dabigatran);
 - inhibitory czynnika Xa (np. rywaroksaban).

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

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

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

W przebiegu hemofilii A może dojść do rozwoju powikłań w postaci **powstawania inhibitorów czynnika VIII, artropatii, zakażeń wirusowych związanych ze stosowaniem składników krwi i produktów krwiopochodnych oraz pseudoguzów** (*Windyga 2020*).

Wystąpienie inhibitorów czynnika VIII stanowi najpoważniejsze powikłanie hemofilii, ponieważ pojawienie się krwawienia u pacjenta z takim powikłaniem nie reaguje zazwyczaj na leczenie substytucyjne koncentratami deficytowego czynnika krzepnięcia (*Windyga 2017*). Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu określa się poliklonalne alloprzeciwciała IgG klasy G4 skierowane przeciwko czynnikowi VIII (inhibitor czynnika VIII) powstające w odpowiedzi na leczenie substytucyjne i doprowadzające do neutralizacji podawanego czynnika, przez co uniemożliwiają prawidłowy przebieg procesu terapeutycznego i zwiększają ryzyko

krwawień (*Windyga 2017, Windyga 2020*). Mechanizm działania przeciwciał polega na zniesieniu aktywności koagulacyjnej czynnika VIII poprzez wiązanie się z epitopami poszczególnych domen czynnika VIII i zablokowanie jego oddziaływania z czynnikami IIa, IXa, X, czynnikiem von Willebranda lub z fosfolipidami (*Windyga 2017*). Wystąpienie inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii doprowadza do pojawienia się samistnych wylewów krwi, a aktywność deficytowego czynnika VIII zazwyczaj zmniejsza się do wartości <1% (*Windyga 2008a*). Wśród czynników ryzyka zwiększających częstość występowania inhibitora wyróżnia się rolę czynników genetycznych, w szczególności polimorfizmy genów odpowiedzialnych za nadzór nad układem odpornościowym, obecność inhibitorów u innych członków rodziny oraz rasę inną niż biała. Ryzyko wystąpienia powyższego powikłania wiąże się także z czynnikami środowiskowymi, wśród których należy wymienić intensywne leczenie substytucyjne przed zabiegiem chirurgicznym lub podczas dużego krwawienia, zwłaszcza u chorych uprzednio nieleczonych (*Windyga 2017*). Potencjalnymi środowiskowymi czynnikami ryzyka są również: wiek <6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia substytucyjnego, zakażenie lub szczepienie ochronne w chwili pierwszej infuzji koncentratu (*Windyga 2008a*). W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej organizmu na podawany czynnik VIII, inhibitory można podzielić na silne i słabe, a chorych na silnie lub słabo odpowiadających na antygen. Inhibitor określa się mianem silnego, gdy maksymalne miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (j.B./ml). U chorych silnie reagujących na inhibitor można zaobserwować zjawisko **odpowiedzi anamnesticznej**, która manifestuje się szybkim wzrostem miana inhibitora u pacjentów, u których przez ponad 6-12 miesięcy nie podawano czynnika krzepnięcia (*Windyga 2008a*). Profilaktyka i hamowanie krwawienia w tej grupie pacjentów opiera się na zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (BPA, z ang. *bypassing agents*) (*Windyga 2017*). Przeciwciała są stwierdzane u około 20-30% pacjentów z ciężką postacią i u około 5-10% z łagodną lub umiarkowaną postacią. Stwierdzenie miana przeciwciał ≥ 5 j. Bethesda/ml (BU/ml) jest wskazaniem do zastosowania koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanego czynnika VIIa. Eliminację inhibitora można osiągnąć u około 70%, wywołując immunotolerancję poprzez regularne, najczęściej wielomiesięczne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII w dobowej dawce 100-200 IU/kg (*Windyga 2020*).

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

Leczenie artropatii hemofilowej, dotyczącej większości chorych na hemofilię w Polsce, opiera się na rehabilitacji, synowektomii i endoprotezoplastyce (*Windyga 2020*).

Do niedawna znaczna część pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A, w związku ze stosowaniem składników krwi i produktów krwiopochodnych, była obarczona ryzykiem zakażenia HCV, HBV lub HIV. Dzięki zastosowaniu inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest obecnie znikoma (*Windyga 2020*).

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

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

W przeszłości rozpoznanie hemofilii A wiązało się z niekorzystnym rokowaniem. Przebieg schorzenia był ciężki, a pacjenci pozostawieni bez leczenia umierali w wieku dziecięcym lub młodzieńczym. Brak lub nieprawidłowe leczenie nawrotowych epizodów krwawienia szybko prowadziło do uszkodzenia układu ruchu i było przyczyną wczesnego inwalidztwa chorych ze względu na rozwijającą się deformację, sztywność i porażenie kończyn, utrudniające prawidłowe funkcjonowanie. Obecne podejście terapeutyczne umożliwia zapobiegnięcie powyższym powikłaniami. Wczesna terapia substytucyjna dobrana indywidualnie do pacjenta względem zapotrzebowania wiąże się z lepszą prognozą (*Orphanet 2009*).

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

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

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

2.5 Obraz kliniczny

Dzieci z hemofilią A rodzą się zdrowe i zwykle nie krwawią po urodzeniu (*Windyga 2016*). Objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle na przełomie 1 i 2 roku życia, ich nasilenie jest w głównej mierze związane ze stopniem deficytu czynnika VIII (*Windyga 2020*).

W ciężkiej hemofilii najczęściej występują:

- **samoistne krwawienia dostawowe** – mogą występować z częstością 30-40 epizodów na rok, pojawiają się u dzieci w wieku od 3 lub 4 lat, najczęściej zaangażowane są stawy kolanowe, łokciowe i skokowo-goleniowe. Powyższe krwawienia doprowadzają do zniszczenia stawu, zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych (artropatia hemofilowa) (*Windyga 2020*). Krwawieniu do stawu towarzyszy zazwyczaj „aura” objawiająca się w postaci drętwienia lub mrowienia, a następnie pojawia się ból, obrzęk, wzmożone ocieplenie skóry nad zajęтым stawem i ograniczenie jego ruchomości. W hemofilii często używa się określenia „stawu docelowego”, który odnosi się do lokalizacji, w której doszło do co najmniej 3 samoistnych krwawień w okresie 3-6 miesięcy (*Windyga 2016*);
- **krwawienie do mięśni** – może pojawiać się samoistnie lub być poprzedzone urazem, najczęściej krwawienie dotyczy mięśni zlokalizowanych w goleniach, udach i pośladkach, przedramionach oraz w mięśni biodrowo-łędźwiowym. Powstały krwiak ma tendencję do uciskania okolicznych naczyń i nerwów. Powikłaniem po nieprawidłowo przeprowadzonym leczeniu krwawień do mięśni może być niedokrwienny przykurcz Volkmana (następstwo krwiaka w grupie mięśni zginaczy przedramienia), porażenie nerwu biodrowego w następstwie wylewu krwi do mięśnia biodrowo-łędźwiowego oraz stopa końska (po uszkodzeniu nerwu strzałkowego tylnego przez krwiak zlokalizowany w mięśni brzuchatym łydki) (*Windyga 2017*);
- **krwawienie do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej** – mogą doprowadzić do ucisku dróg oddechowych (*Windyga 2016*);
- **krwiomocz** – może być związany z obecnością kamicy układu moczowego. Często towarzyszą mu dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej. Nasilony krwiomocz może być przyczyną istotnej klinicznie anemii (*Windyga 2016*);

- **krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego** – najczęściej wynikające z obecności owrzodzeń w żołądku lub dwunastnicy oraz zapaleń krwotocznych błony śluzowej żołądka (*Windyga 2016*);
- **krwawienia śródczaszkowe** – dotyczy około 5% pacjentów i jest związane z dużą śmiertelnością (*Windyga 2016*).

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

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

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

W hemofilii, jako poważne krwawienia określane są epizody o lokalizacji stawowej, mięśniowej (szczególnie mięsień biodrowo-łędźwiowy, łydka lub przedramię) oraz do błon śluzowych jamy ustnej, dziąseł, jamy nosowej i układu moczowo-płciowego. W przebiegu schorzenia mogą również wystąpić krwotoki zagrażające życiu, pojawiające się w lokalizacji śródczaszkowej, szyi, gardła oraz układu pokarmowego. Najczęściej chorzy zmagają się z krwawieniami do stawów, odsetek pacjentów zgłaszających takie zdarzenia sięga 70-80%. Częściej obserwuje się zajęcie stawów zawiasowych, tzn. kostki, kolana i łokcie. Rzadziej odnotowuje się krwawienia do stawów wieloosiowych jak np. staw ramienny, nadgarstek, staw biodrowy. U 10-20% spotyka się krwawienie do mięśni, a u <5% pacjentów krwawienie pojawia się w ośrodkowym układzie nerwowym (*Srivastava 2014*).

2.6 Epidemiologia

Hemofilia A najczęściej dotyczy mężczyzn, kobiety są zazwyczaj nosicielkami wadliwego genu. Szacuje się, że około 80-85% przypadków hemofilii to hemofilia A. Według danych opublikowanych przez WFH (z ang.

World Federation of Haemophilia) liczba chorych na hemofilię A na świecie wynosi około 157 517 (WFH 2020a).

Świat

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

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

źródło	rok	hemofilia A		krążący inhibitor
WFH 2020a	2019	157 517		6 306
		K: 5 604 (4%)	M: 137 574 (87%)	
WFH 2019	2018	173 711		6 929
		K: 5 229 (3%)	M: 55,139 (89%)	
WFH 2018	2017	158 225		5 948
		K: 4 874 (3%)	M: 142 702 (90%)	
WFH 2017	2016	149 764		4 711
		K: 4 062 (3%)	M: 133 016 (89%)	
WFH 2016	2015	151 159		3 099
		K: 3 988 (3%)	M: 137 741 (91%)	
WFH 2015	2014	143 523		3 242
		K: 2 833 (2%)	M: 124 421 (87%)	
WFH 2014	2013	140 313		4 753
		K: 2 537 (2%)	M: 120 248 (86%)	
WFH 2013	2012	142 205		5 675
		K: 2 344 (2%)	M: 129 708 (91%)	
WFH 2012	2011	134 354		3 387
		K: 2 663 (2%)	M: 114 484 (96%)	

Uważa się, że częstość występowania hemofilii wynosi w przybliżeniu 1:10 000 urodzeń (WFH 2012). Hemofilia A występuje cztery razy częściej niż hemofilia B i zazwyczaj dotyczy wyłącznie płci męskiej. Wskaźnik

zachorowalności na hemofilię A na świecie wynosi 1:4 000-5 000 męskich urodzeń (*CHESS 2017*). Współczynnik zachorowalności na hemofilię A u kobiet jest niski i wynosi 0,1:100 000 kobiet rocznie (*Elocta 2016 AWA*).

Europa

Wg EMA hemofilia A dotyczy około 1:10 000 osób w Europie, co łącznie daje liczbę około 51 000 przypadków zachorowań (*EMA 2017*). Wg danych odnalezionych na portalu Orphanet wskaźnik chorobowości na hemofilię A o ciężkim nasileniu wynosi 2,8:100 000, a hemofilii B 0,8:100 000 (*Orphanet 2021*). Wskaźnik zachorowalności dla hemofilii ogółem wynosi 6,25:100 000, a chorobowości 7,7:100 000, przy czym wskaźnik chorobowości dla hemofilii A to 4,85:100 000. Wskaźnik chorobowości urodzeniowej (*birth prevalence*) wynosi 11,25:100 000 (*Orphanet 2021*).

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

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

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

Polska

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000 (*Windyga 2020*). Dane opublikowane przez WFH donoszą o 3,026 przypadkach hemofilii w Polsce, z czego 2,562 dotyczyło hemofilii A, która najczęściej rozpoznawana jest w wieku 19-44 lat (*WFH 2020*). Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300. U 30-50% polskich pacjentów nie stwierdza się występowania rodzinnego, a mutacja pojawia się spontanicznie (*Windyga 2016*).

Hemofilia A występuje w Polsce około sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka stwierdzana jest aż u 52,5% przypadków chorych (*MZ 2018*). Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) wynosiła w sumie 2253 chorych,

przy czym u 148 osób stwierdzono powikłanie inhibitorem (stan na marzec 2018 r.). W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne dotyczące hemofilii A w Polsce (*NPLH 2020*).

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

źródło danych	rok	liczba chorych na hemofilię A	
		Z uwagi na postać hemofilii	ogółem
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (<i>NPLH 2020</i>)	2018	<ul style="list-style-type: none"> • łagodna: bd. • umiarkowana: bd. • ciężka: bd. • powikłana inhibitorem: 148 	2253
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (<i>MZ 2018</i>)	2015	<ul style="list-style-type: none"> • łagodna: 794 • umiarkowana: 339 • ciężka: 1102 • powikłana inhibitorem: 150 	2385

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

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

przedział wiekowy [lata]	liczba chorych na hemofilię A				
	2010	2011	2012	2013	2014
0-18	738	689	659	660	635
15-19	162	173	179	176	165
20-24	173	166	181	172	170
25-29	154	145	167	165	159
suma*	1227	1173	1186	1173	1129

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Tabela 9. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AOTMiT 117/2017).

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

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

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (Zdziarska 2011).

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

Wraz z wdrożeniem leczenia czynnikami krzepnięcia VIII ryzyko wystąpienia inhibitora zostało uznane jako poważne powikłanie terapii. W związku z powyższym, istotna z punktu praktyki klinicznej jest znajomość częstości występowania tej komplikacji w populacji chorych. Badania oceniające występowanie inhibitora czynnika VIII u chorych z rozpoznaniem hemofilii A wykazały, że powyższe powikłanie dotyczy od 5% do 7% pacjentów z hemofilią A. Skumulowane ryzyko rozwoju inhibitora według różnych badań oscyluje od 0% do 39%. Częstość występowania inhibitora u chorych z ciężką postacią choroby jest wyższa i wynosi około 12-13%. Eksperci wykazali, że częściej dochodzi do pojawienia się inhibitora u pacjentów po pierwszym podaniu czynnika VIII. Autorzy badań są zgodni co do stwierdzenia, że powikłanie w postaci pojawienia się inhibitora czynnika VIII częściej dotyczy chorych z ciężką postacią choroby w porównaniu z łagodną czy umiarkowaną (Wight 2003, Windyga 2017).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

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

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

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

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

Tabela 11. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w USA przypadający na jednego pacjenta (Zhou 2015).

koszt	łagodna postać [\$]	umiarkowana postać [\$]	ciężka postać, [\$]		podsumowanie [\$]
			leczenie na żądanie	profilaktyka	
całkowity koszt bezpośredni	53 907	75 320	184 518	292 525	185 257

koszt czynników krzepnięcia	47 649	70 438	170 037	289 172	178 400
koszt innych leków	6 258	4 882	14 481	3 353	6 857
całkowity koszt pośredni	5 195	9 043	16 952	8 867	10 076
koszt bezpośredni+ koszt pośredni	59 101	84 363	201 471	301 392	195 332

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

Tabela 12. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w 2011 roku przypadający na jedną osobę w USA w zależności od wieku (Zhou 2015).

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

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

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

Tabela 13. Średni, roczny koszt bezpośredni leczenia ciężkiej hemofilii u dorosłych w krajach europejskich (CHESS 2017).

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

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

Tabela 14. Średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta z rozpoznaniem hemofilii w 2012 roku w zależności od kraju (Cavazza 2016).

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

Pacjenci z rozpoznaniem hemofilii A bywają obciążeni psychicznie oraz ekonomicznie. Nierzadko chorzy z powodu objawów choroby, częstych absencji oraz wcześniejszej emerytury tracą możliwości zarobkowe, są zmuszeni do opłacania leczenia schorzenia oraz wyposażenia się w kosztowne sprzęty medyczne ułatwiające im funkcjonowanie. Pacjenci obciążeni hemofilią i innymi skazami krwotocznymi stanowią niewielką grupę chorych, jednak ze względu na znaczną częstość krwawień wymagają nierzadko częstych porad lekarskich oraz hospitalizacji, co wiąże się z dużymi kosztami terapii i rehabilitacji. Wobec powyższego, problem pacjentów z hemofilią może osiągać rangę problemu społecznego. Nieprawidłowe leczenie może przyczyniać się do upośledzenia narządu ruchu i wcześniejszego przechodzenia na rentę wśród chorych. Pacjenci często wymagają kosztownych hospitalizacji, zabiegów operacyjnych oraz fizjoterapeutycznych. Zdrowie, a niekiedy życie chorych zależy w znacznej mierze od dostępności do koncentratów czynników krzepnięcia (MZ 2018).

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

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na hemofilię A stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Hemofilia A jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu hemofilii A w 2019 roku wydano 357 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 3245 (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (ZUS 2021).

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	3245	357
2018	4563	371
2017	5173	400
2016	3845	312
2015	4552	384
2014	4649	376
2013	3953	316
2012	3641	317

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 D66 wg klasyfikacji

ICD-10 otrzymały 1 osoba. Orzeczenie ponowne w roku 2019 uzyskały dwie osoby. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 D66 (ZUS 2021).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	1	1	-	-	2	2	-	-
2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	2	2	-	-	1	1	-	-
2016	1	1	-	-	1	1	-	-
2015	5	4	1	-	1	1	-	-
2014	-	-	-	-	1	1	-	-
2013	2	2	-	-	1	1	-	-
2012	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 2 pierwszorazowe i 22 ponowne orzeczenia rentowne. Wartość ta jest zbliżona do lat wcześniejszych (ZUS 2021).

Chorzy z rozpoznaniem hemofilii A mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W roku 2019 renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 D66 przyznano 32 osobom, w tym 1 kobiecie i 31 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2018, gdzie rentę przyznano 38 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 D66 (ZUS 2021).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	32	31	1	-

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	38	37	1	-
2017	30	29	1	-
2016	33	32	1	-
2015	38	37	1	-
2014	42	39	2	1
2013	37	37	-	-
2012	41	38	2	1
2011	41	38	2	1

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

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

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

Występowanie krwawień może w znaczący sposób wpływać na funkcjonowanie chorych, zmuszając do zmiany stylu życia ukierunkowanego na unikanie ewentualnych epizodów krwawienia. Taka adaptacja życia do objawów choroby może istotnie obniżyć jakość życia pacjentów. Szczególnie obciążone wydają się dzieci, które mają trudności w szkole, w zakresie zdobywania osiągnięć sportowych oraz interakcji z rodziną, a także rówieśnikami. Analiza ankiet uzupełnionych przez dzieci z rozpoznaniem hemofilii w wieku 4-16 lat

dotyczących jakości życia wykazała znaczną izolację pacjentów od swoich rówieśników. Młodzi chorzy jednoznacznie zgłaszali zdenerwowanie z powodu formy podawania leku. Uważali, że wstrzyknięcia istotnie zaburzają ich normalne funkcjonowanie. Jawne niezadowolenie ze sposobu leczenia zmniejsza się wraz z wiekiem, przechodząc w akceptację terapii. Badanie wykazało również wysoki stopień zawstydzenia pacjentów chorobą. W szczególności zauważalne wśród starszych chorych, co może wynikać z większej samoświadomości nastolatków. Dane dotyczące aktywności fizycznej i możliwość uprawiania sportu wykazały, że większość z młodych chorych udziela się sportowo i jest w stanie uczestniczyć w większości zajęć szkolnych. Część kwestionariusza dotyczącą rodziny chorzy ocenili umiarkowanie, jednak w ogólnym odniesieniu traktowano rodzinę jako istotne wsparcie. Większość pacjentów nie postrzegą hemofilii jako przyczyny ewentualnych problemów rodzinnych. Najwyższą punktację w ankiecie odnotowano w zakresie oceny otrzymanego wsparcia, które odnosiło się do pomocy osób spoza rodziny. Wyniki ankiety sugerują, że pacjenci pediatryczni są stosunkowo usatysfakcjonowani ze swojego życia, jednak istnieją sfery dotyczące np. otrzymywanego wsparcia, relacji z przyjaciółmi, które wymagają poprawy (*Williams 2013*).

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

W literaturze istnieje niewiele danych dotyczących jakości życia pacjentów będących nosicielami wadliwego genu. W związku z faktem możliwości występowania objawów klinicznych w tej grupie chorych należy przypuszczać, że obraz kliniczny może wpływać na ich zadowolenie z życia. Badania wykazały, że umiarkowane

i łagodne postaci choroby mogą manifestować się jako przedłużone krwawienia miesięczne. Obniżona jakość życia została odnotowana szczególnie w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych. W porównaniu ze zdrową populacją, nosicielstwo hemofilii A wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Uszkodzenie stawów poprzez nawracające krwawienia było także obserwowane wśród nosicieli wadliwego genu, a poprzez ograniczający wpływ na ruchomość, odpowiada za obniżenie jakości życia (*Gilbert 2015*).

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

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

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

Produkt leczniczy Afstyła® (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.). 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 czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność 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*).

2.10 Leczenie hemofilii A

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

Wobec powyższego w postępowaniu leczniczym hemofilii A stosuje się leczenie objawowe, na które składają się leki hamujące fibrylizację oraz substytucyjne (*Windyga 2020*).

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

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

Rekombinowane czynniki krzepnięcia otrzymuje się poprzez umieszczenie ludzkiego genu odpowiedzialnego za powstawanie tego czynnika w linii komórek zwierzęcych, a następnie po wydzieleniu się czynnika krzepnięcia z hodowli komórek następuje oczyszczenie białka. Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia wyróżnia się obecnie cztery generacje leków. Produkty pierwszej generacji to koncentraty czynników krzepnięcia zawierające ludzką albuminę pełniącą funkcję stabilizatora czynnika VIII w produkcie końcowym. W preparatach kolejnych generacji nie dodaje się albuminy. Czynniki drugiej generacji wymagają jednak niewielkiej ilości białek osocza ludzkiego w pożywce hodowlanej, na której rosną komórki produkujące czynnik. Dostępne preparaty trzeciej generacji są produkowane bez użycia białek osocza ludzkiego, oczyszczanie czynnika odbywa się przy użyciu mysich przeciwciał. Niektóre z preparatów są oczyszczane za pomocą białek syntetycznych (Poon 2012). Wśród leków obecnie stosowanych wyróżnia się także czynnik IV generacji, do której zaliczany jest produkt leczniczy Nuwivq® oraz Elocta®. Rekombinowane czynniki IV generacji pozbawione są domeny B oraz jako pierwsze otrzymywane są z komórek ludzkich. Hodowla czynników odbywa się na komórkach HEK (z ang. *human embryonic kidney*) pochodzących z embrionalnej tkanki nerkowej. Główną korzyścią płynącą z faktu stosowania czynników pochodzenia ludzkiego jest wykorzystywanie mechanizmu ludzkiego potranslacyjnej modyfikacji czynnika VIII, dzięki czemu uzyskane białko nie jest immunogenne dla pacjentów (Łaguna 2010). Produkt leczniczy Afstyła® (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII trzeciej generacji (Lieuw 2017).

Leki o przedłużonym działaniu – EHL (z ang. *extended half-life*)

Celem poprawy skuteczności leczenia profilaktycznego opracowano produkty o wydłużonym działaniu, stosując modyfikacje leków rekombinowanych polegające na zastosowaniu technologii pojedynczego łańcucha (lonoctocog alfa), kowalentnemu wiązaniu z domeną Fc immunoglobuliny G (efmoroktokog alfa) lub pegylowaniu rFVIII (rurioktokog alfa pegol, damoktokog alfa pegol, turoktokog alfa pegol). Nie ma obecnie uniwersalnej definicji produktów rFVIII o przedłużonym działaniu (EHL, z ang. *extended half-life*), Mahlangu *et al.* zaproponowali zastosowanie w definicji 3 oddzielnych kryteriów obejmujących: 1) zastosowanie technologii wydłużającej okres półtrwania, 2) wykazanie różnic odnośnie standardowego rFVIII u większości pacjentów określając kryteria różniące jako dolna granica CI dla stosunku AUC powyżej odcięcia EMA/FDA dla biopodobieństwa wynoszącego 1,25 albo 125%, wykazanie stosunku okresów półtrwania co najmniej 1,3 w oparciu o modelowanie (Mahlangu 2018). Autorzy opracowania na podstawie przeglądu systematycznego dostępnych danych klinicznych stwierdzili, że wszystkie kryteria dla preparatów EHL spełnia efmoroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol, przy ograniczenia dotyczących dostępnych danych – damoktokog alfa pegol i turoktokog alfa pegol, a częściowo kryteria te spełnia lonoctocog alfa. W przypadku lonocotogu alfa dane z dostępnego wówczas badania Klamroth 2016 wskazywały, że 90% CI dla stosunku AUC wyniósł 1,18

i nie przekroczył określonego w definicji progu 1,25. Nowe dane pochodzące jednak z praktyki klinicznej zarówno z ośrodków w Europie jak i USA wskazują, że przełączenie standardowych preparatów na rFVIII-SC prowadzi do podobnej kontroli krwawień, przy możliwości zmniejszenia zużycia preparatu i częstości podań (Olivieri 2020, Simpson 2020, Yan 2020).

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

Tabela 18. Porównanie generacji rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A (ReFacto 2017 AWA, Lieuw 2017, ChPL Elocta 2021).

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

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

Dożylne podanie 1IU/kg m.c. powoduje wzrost aktywności czynnika w osoczu o około 1,5-2,0%. W celu obliczenia należynej dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia stosuje się wzór (Windyga 2020):

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii.

Tabela 19. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii (*Windyga 2016*).

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

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

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

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

- **model szwedzki** – leczenie wdrożone na przełomie pierwszego i drugiego roku życia przed wystąpieniem pierwszego istotnego krwawienia. Czynnik podawany jest co drugi dzień lub trzy razy w tygodniu zazwyczaj w dawce 25-40 IU/kg, dawkowanie dobiera się tak, aby uzyskać aktywność czynnika na poziomie nie mniejszym niż 1 IU/dl oraz uniknąć samoistnych krwawień. Jest to przykład

profilaktyki wysokodawkowej. Przeciętny dorosły pacjent w Szwecji otrzymuje czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 2000 IU lub co drugi dzień w dawce 1500 IU;

- **model holenderski** – model dawek pośrednich, profilaktykę rozpoczyna się po wystąpieniu 1-2 krwawień dostawowych lub po pojawieniu się 2 krwawień pozastawowych w ciągu miesiąca, wymagających substytucji. Średnio profilaktykę rozpoczyna się około 4 roku życia, stosując mniejsze dawki (około 15 IU/kg trzy razy w ciągu tygodnia). Najważniejszym elementem monitorowania leczenia jest ocena kliniczna (minimalna liczba krwawień), a nie wyniki badań laboratoryjnych i dążenie do utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie > 1 IU/dl. Przeciętny dorosły pacjent z hemofilią A otrzymuje profilaktycznie czynnik VIII trzy razy w tygodniu w dawce 1000 IU;
- **model kanadyjski** – tzw. „model wzrastających dawek”, gdzie profilaktykę rozpoczyna się od dawki 50 IU/kg raz w tygodniu. Pojawiające się podczas profilaktyki epizody krwawienia są wskazaniem do modyfikacji dawkowania na 30 IU/kg dwa razy w tygodniu, a następnie 25 IU/kg co drugi dzień jeśli brak skuteczności;
- **model amerykański** – stosowanie czynnika VIII w dawce 25 IU/kg co drugi dzień (*Windyga 2016*).

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

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

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

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

Leczenie substytucyjne ciężkich krwawień należy monitorować poprzez oznaczanie aktywności czynnika VIII, słaba reakcja na leczenie jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki w kierunku obecności inhibitora czynnika VIII (*Windyga 2020*). W przypadku wystąpienia krwawienia leczenie należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej (do 2 h). W sytuacji krwawienia zagrażającemu życiu leczenie należy wdrożyć przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki (*Windyga 2020*). W tabeli poniżej przedstawiono dawkowania czynnika VIII w zależności od ciężkości krwawienia.

Tabela 20. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A (*Windyga 2020, Windyga 2016*).

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

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

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

W celu ochrony dzieci z ciężką hemofilią przed rozwojem artropatii zaleca się zastosowanie regularnego leczenia profilaktycznego: wieloletnie wstrzyknięcia przed wystąpieniem krwawienia lub po wystąpieniu drugiego z kolei krwawienia dostawowego oraz przed ukończeniem trzeciego roku życia (profilaktyka pierwotna) lub po wystąpieniu ≥ 2 krwawień do stawu (profilaktyka wtórna). U chorych, u których doszło do rozwoju artropatii hemofilowej zaleca się zastosowanie profilaktyki trzeciorzędowej opartej na różnych schematach leczenia dobranych na podstawie oceny skuteczności u danego pacjenta (*Windyga 2020*).

W leczeniu chorych na hemofilię A wyróżnia się również możliwość stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII połączonego z fragmentem F_c immunoglobuliny o przedłużonym czasie działania (efm-roctocog alfa) (*Windyga 2020*).

Lekiem z wyboru w leczeniu łagodnej hemofilii A (aktywność FVIII > 10 IU/dl) jest **desmopresyna** (DDAVP, 1-deamino-8-D-argininowazopresyna) w dawce 0,3 µg/kg w powolnej dożylniej infuzji przez około 30-60 minut. U dorosłych lek może być stosowany również donosowo w dawce 300 µg (u dzieci 150 µg) (*Windyga 2020, Windyga 2016*). Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego odpowiadająca za przejściowe zwiększenie aktywności czynnika von Willebranda i VIII w krwioobiegach poprzez uwalnianie ich ze śródbłonka naczyniowego (*Windyga 2016*).

W terapii pacjentów stosuje się także leki wspomagające, wśród których wyróżnia się **kwasy traneksamowy** (TXA, z ang. *tranexamic acid*) hamujący fibryrolizę, stosowany w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych (*Windyga 2020*).

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

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

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

Tabela 21. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR (*Windyga 2017*).

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

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

- zwiększenie dawki koncentratu FVIII;
- zamiana rekombinowanego czynnika krzepnięcia FVIII na koncentrat FVIII zawierający czynnik von Willebrandta;
- dołączenie do leków ITI np. rytuksymabu;
- zastosowanie kombinacji powyższych trzech opcji;
- zakończenie ITI (*Windyga 2017*).

W 2018 r. do leczenia profilaktycznego chorych na hemofilię A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem zarejestrowano emicizumab – przeciwciało monoklonalne bispecyficznie wiążące się czynnik IXa i czynnik X, które „zastępuje” czynnik VIIIa w roli kofaktora (Windyga 2020).

2.11 Wytyczne kliniczne

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

Wytyczne krajowe

- *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – 2017, 2016*

Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe

- *World Federation of Hemophilia – 2020*
- *United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation – 2020*
- *Medical and Scientific Advisory Council – 2020*
- *Nordic Haemophilia Council – 2020*
- *Konsensus ekspertów w Europie – 2020*
- *National Haemophilia Council – 2019*
- *The Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation – 2016*
- *Haemophilia Foundation of New Zealand – 2014*
- *European Association for Haemophilia and Associated Disorders – 2008.*

Odnalezione zalecenia opisano szczegółowo poniżej.

Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.

2.11.1 Wytyczne krajowe

Wg ekspertów *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A (zarówno postaci ciężkiej jak i umiarkowanej) zaleca się uzupełnianie deficytowego czynnika krzepnięcia poprzez dożylnie podawanie preparatów. Rekomenduje się stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII** ze względu na ich bezpieczniejszy profil w zakresie ryzyka przeniesienia zakażeń. U chorych z łagodną postacią hemofilii A

leczeniem z wyboru jest stosowanie desmopresyny. Po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu zaleca się włączenie leczenia substytucyjnego. W standardowych warunkach nie należy stosować krioprecypitatu i preparatów osocza świeżo mrożonego, chyba że dotyczy to sytuacji zagrożenia życia, gdy liofilizowane koncentraty nie są dostępne. W niektórych sytuacjach rozważa się stosowanie leków wspomagających jak np. kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo. Wg ekspertów podstawą współczesnego leczenia hemofilii A jest profilaktyka krwawień, która w badaniach klinicznych okazała się skuteczniejsza niż leczenie „na żądanie”. Zaleca się, aby u wszystkich chorych z krwawieniem, u których nie stosowano profilaktyki pierwotnej, dążyć do wdrożenia profilaktyki wtórnej. Jeśli u chorego na hemofilię A stwierdzono artropatię hemofilową, to rekomenduje się rozważenie zastosowania profilaktyki trzeciorzędowej. Jeśli pacjent cierpi na łagodną postać choroby i nie występują żadne samoistne krwawienia to po osiągnięciu dojrzałości fizycznej można zakończyć długoterminową profilaktykę krwawień. Zaleca się okresową prewencję krwawień w sytuacjach wzmożonej aktywności fizycznej (*Windyga 2016*).

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

2.11.2 Wytyczne zagraniczne

2.11.2.1 World Federation of Hemophilia

Autorzy rekomendacji *World Federation of Hemophilia* opublikowali w 2020 roku dokument zawierający szczegółowe zasady rozpoznawania i leczenia hemofilii oraz pokrewnych skaz krwotocznych. Chorym na ciężką postać hemofilii zaleca się profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu, utrzymywać prawidłowe funkcje układu mięśniowo-szkieletowego oraz wspomagać zachowanie dobrej jakości życia. Postępowanie to powinno mieć charakter zindywidualizowany, uwzględniający charakter krwawień, stan stawów, indywidualną farmakokinetykę oraz preferencje pacjenta. Wczesne rozpoczęcie profilaktycznego podawania czynników krzepnięcia zaleca się zwłaszcza dzieciom przed rozwinięciem choroby stawów najlepiej w wieku poniżej 3 lat, w celu uniknięcia samoistnych krwotoków oraz uszkodzeniu stawów (WFH 2020).

W postępowaniu z chorym z rozpoznaną hemofilią, eksperci WFH zalecają wdrożenie terapii opartej na koncentraty czynników krzepnięcia (**rekombinowanych** lub **osoczopochodnych**), a nie krioprecypitacie lub osoczu świeżo mrożonym. Wybór pomiędzy rodzajem koncentratów czynników krzepnięcia powinien być indywidualny i dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami, uwzględniając koszt terapii oraz preferencje chorego. Chorym z ciężką postacią hemofilii A stosującym koncentraty czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL, z ang. *extended half-life*) zaleca się stosowanie odpowiednich dawek oraz odstępów między podaniami. W wytycznych przedstawiono szereg zalet koncentratów czynników krzepnięcia EHL, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Korzyści ze stosowania koncentratów czynników krzepnięcia EHL w leczeniu hemofilii (WFH 2020).

Korzyści związane ze zmniejszeniem częstości podania	Korzyści związane ze zwiększonym stężeniem czynnika
<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie częstotliwości wizyt szpitalnych lub wizyt domowych pielęgniarki w czasie kwalifikacji do podania profilaktycznego, co przekłada się na wcześniejsze jego rozpoczęcie Zmniejszenie zapotrzebowania na CVAD co pozwala ograniczyć koszty terapii oraz częściowo zapobiec powikłaniom Schemat dawkowania jest mniej obciążający dla chorego – mniej podań rano, w czasie dni szkolnych, w czasie dni pracy Zwiększenie dostępu do profilaktyki wśród chorych aktualnie jej nie stosujących 	<ul style="list-style-type: none"> Bardziej skuteczna profilaktyka w zakresie zapobiegania krwawieniom (zarówno klinicznie jawnym, jak i subklinicznym mikrokrwawieniom) przy zachowaniu podobnych schematów dawkowania Potencjalne zwiększenie poziomu uprawiania sportu (w tym takich, które tradycyjnie były odradzane) bez znacznego zwiększania ryzyka krwawienia

CVAD urządzenie do centralnego dostępu żylnego (z ang. *Central Venous Access Devices*).

Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wytycznych wspomniano o możliwości zastosowania takich leków jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. Eksperti WFH zalecają również stosowania emicizumabu u chorych na hemofilię powikłaną oraz niepowikłaną inhibitorem (WFH 2020).

2.11.2.2 United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation

Eksperti *United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation* w wydanych w 2020 r. wytycznych zgodnych z metodologią GRADE wskazują, że wszystkie dzieci z ciężką postacią hemofilii A powinny zostać objęte leczeniem profilaktycznym (IA). Profilaktyka pierwotna powinna być rozważona u wszystkich dzieci z wyjściową aktywnością czynnika 1–3 IU/dl (2C). Ponadto profilaktyka powinna zostać zaoferowana każdemu choremu na hemofilię, u którego wystąpił przynajmniej jeden samoistny epizod krwawienia do stawów (2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenia stawów wywołane krwawieniem (1B). U osób z ciężką postacią hemofilii profilaktyka powinna zostać wdrożona przed lub niezwłocznie po wystąpieniu pierwszego epizodu krwawienia do stawów (zwykle w czasie hospitalizacji, około 12 m.ż. a przed ukończeniem 24 m.ż.) (2C). Wybór koncentratu czynnika krzepnięcia krwi powinien nastąpić w porozumieniu z pacjentem i/lub jego rodzicem/opiekunem formalnym (1C). Zaleca się stosowanie **rekombinowanego koncentratu czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania** (1C). U pacjentów z ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem w wieku > 2 lat można również zaoferować emicizumab, jako alternatywę do profilaktyki koncentratem czynnika VIII (OKHCDO 2020).

2.11.2.3 Medical and Scientific Advisory Council

We wrześniu 2020 roku eksperci *Medical and Scientific Advisory Council* wydali aktualizację rekomendacji dotyczących stosowania produktów zarejestrowanych do leczenia hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia. Według towarzystwa MASAC rekomendowaną terapią z wyboru w przypadku chorych z hemofilią A są **rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII**. Wyjątek stanowią chorzy nowozdiagnozowani, u których można rozważyć zastosowanie czynników osoczopochodnych. W dokumencie wskazano wśród preparatów dostępnych na terenie Stanów Zjednoczonych m.in. produkt leczniczy **Afstyla** (MASAC 2020).

Jak zaznaczono w wytycznych jednym z najpoważniejszych powikłań leczenia chorych na hemofilię jest rozwój inhibitorów. Wśród terapii dostępnych dla tej grupy pacjentów autorzy wytycznych wskazują rekombinowane czynniki VIIa (rFVIIa), aktywowane czynniki zespołu protrombiny (aPCC) i emicizumab (MASAC 2020).

2.11.2.4 Nordic Haemophilia Council

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia grupy **Nordic Haemophilia Council** z 2020 roku. Wg ekspertów profilaktyczne postępowanie należy wdrożyć przed wystąpieniem krwawienia do stawu. Preparat powinien być podawany raz w tygodniu w dawce 25 IU/kg. W miarę możliwości należy dążyć do zwiększenia częstotliwości podawania leku co dwa dni. Autorzy zaleceń rekomendują stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII** zamiast czynnika osoczopochodnego, jeśli to możliwe. Pacjenci z łagodną postacią hemofilii (poziom czynnika krzepnięcia 1-2%) także powinni zostać poddani postępowaniu profilaktycznemu. Sugeruje się stosowanie dawek 20-40 IU/kg m.c. co drugi dzień, jednak schemat należy dostosować do poziomu odpowiedzi na leczenie i wieku. Stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania** może być rozważone w celu poprawy wyników leczenia, a u chorych z łagodniejszym przebiegiem w celu zmniejszenia częstości podań (NH 2020).

U chorych z niskim mianem inhibitorów, zarówno dzieci jak i dorosłych, leczeniem z wyboru jest kontynuowanie regularnej terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia w celu indukcji immunotolerancji. U dzieci i dorosłych, u których odnotowuje się silną reakcję na bodziec antygenowy (HR) i nie obserwuje się krwawienia, można zastosować postępowanie wyczekujące (do zaniknięcia inhibitora, preferencyjne < 10 BU/ml). Pojawienie się krwawienia jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia ITI (NH 2020).

W leczeniu krwawień u pacjentów z mianem inhibitora > 5 BU/ml oraz u pacjentów silnie reagujących na bodziec antygenowy z mianem inhibitora < 5 BU/ml w przypadku krwawień niezagrażających życiu należy podawać leki omijające inhibitor (rFVIIa). Stosowanie rVIIa jest preferowane u pacjentów ze znaną odpowiedzią anamnestyczną przed rozpoczęciem ITI, jak również u pacjentów którym wcześniej nie podawano produktów osoczowych. Zastosowanie ITI może być rozważone u chorych z wysokim mianem inhibitora, w celu umożliwienia podania koncentratu czynnika VIII. Należy również rozważyć jednoczesne podawanie kwasu traneksamowego lub aPCC z rFVIIa. Chorym na hemofilię powikłaną inhibitorem w ciężkimi/zagrażającymi życiu krwawieniami i/lub powtarzającymi się krwawieniami, w czasie/po ITI stosującym bądź nie immunosupresję można zaproponować profilaktykę polegającą na podaniu rFVIIa (w dawce 90-270 µg/kg raz dziennie dożylnie), aPCC (85 IU/kg każdego innego dnia dożylnie) lub emicizumab (3 mg/kg przez 4 tygodnie, następnie 1,5 mg/kg co tydzień, w podaniu podskórnym) (NH 2020).

2.11.2.5 Konsensus ekspertów w Europie

W czerwcu 2019 roku odbyło się spotkanie „Kreuth V”, na którym eksperci 26 krajów europejskich opracowało konsensus stanowiący podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii hemofilii. W wytycznych wydanych w 2020 roku autorzy zalecają, aby umożliwić dostęp do profilaktyki krwawień oraz fizjoterapii wszystkim chorym na hemofilię, zarówno niepowikłaną jak i powikłaną inhibitorem. Leczenie powinno mieć charakter zindywidualizowany, jako iż dostępnych jest co raz więcej nowych opcji leczenia. Terapia **preparatami o wydłużonym czasie półtrwania** u chorych na ciężką postać hemofilii powinna być prowadzona tak, by utrzymać poziom czynnika krzepnięcia na minimum 3-5%, w celu zachowania funkcjonalności stawów. W trakcie terapii preparatami EHL należy poziom czynnika krzepnięcia oznaczać z użyciem substratu chromogennego. W wytycznych wskazano, że u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem jedną z dostępnych opcji leczenia jest emicuzumab (*Peyvandi 2020*).

2.11.2.6 National Haemophilia Council

Eksperti irlandzkiego *National Haemophilia Council* stworzyli wytyczne postępowania w przypadku krwawienia u dorosłych pacjentów z hemofilią A. Zalecają podanie czynników krzepnięcia VIII. Wyróżniają produkt leczniczy *Elocta*, który może być stosowany w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia. Wstrzyknięcia desmopresyny są przez towarzystwo zalecane w przypadku krwawień u niektórych chorych na hemofilię A i chorobę Von Willebranda. Należy unikać stosowania desmopresyny u pacjentów powyżej 55 roku życia, z historią niewydolności serca lub innym schorzeniem wymagającym leczenia diuretykami oraz u chorych z rozpoznaną miażdżycą naczyń lub chorobą niedokrwinną serca. Wśród leków stosowanych w leczeniu hemofilii A wyróżniono również kwas traneksamowy będący czynnikiem antyfibrynolitycznym, wskazanym u chorych do krótkotrwałego stosowania w celu zmniejszenia lub prewencji krwotoków (*NHC 2019*).

W leczeniu pacjentów z mianem inhibitora < 5 BU/ml można w dalszym ciągu podawać koncentraty niedoborowego czynnika krzepnięcia, podczas gdy u chorych z wysokim mianem inhibitora (≥ 5 BU/ml) korzystne może być rozpoczęcie ITI. W nielicznej grupie chorych z silnie reagujących na bodziec antygenowy, u których nie należy kontynuować podawania koncentratów czynnika VIII rekomenduje się stosowanie koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny (FEIBA), rFVIIa lub emicuzumabu (*NHC 2019*).

2.11.2.7 The Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2016 roku przez *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*, w których eksperci zalecają stosowanie profilaktyki krwawień, ponieważ zabezpiecza pacjenta przed powikłaniami krwotoków oraz zmniejsza ryzyko uszkodzenia stawów. Uważa się, że profilaktyka jest głównym zamierzeniem terapii, w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego. Autorzy rekomendacji podkreślają, że prewencyjne zastosowanie zastępczych czynników krzepnięcia jest skuteczne, gdy poziom FVIII nie przekracza 1 IU/dl. Nie jest jasne, czy każdy pacjent powinien pozostawać na profilaktycznej terapii, aż do dorosłości. Eksperci zalecają stosowanie krótkotrwałej profilaktyki przez 4-8 tygodni u chorych, u których dochodzi do nawracających krwawień do stawów. AHCDO również zaleca dawkowanie leku według dwóch głównych protokołów (Malmo i Utrecht) wspomnianych powyżej. Podczas wyboru między dostępnymi czynnikami krzepnięcia zaleca się stosowanie osoczo pochodnych, inaktywowanych preparatów lub rekombinowanych zamiast krioprecypitatów czy osocza świeżo mrożonego. W przypadku hemofilii A terapią z wyboru są **rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII**. Syntetyczny analog wazopresyny (desmopresyna) jest zalecana jako terapia z wyboru w przypadku chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A, ponieważ poziom czynnika VIII może wzrosnąć, a jednocześnie nie zwiększa ryzyka rozwoju inhibitora. Eksperci w szczególności zalecają takie postępowanie u chorych obciążonych nosicielstwem wadliwego genu hemofilii A. U każdego pacjenta, który przestał prawidłowo odpowiadać na terapię powinno podejrzewać się pojawienie się inhibitora. Powikłanie częściej dotyczy chorych z ciężką postacią choroby. Wybór sposobu leczenia zależy od miana inhibitora, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie oraz miejsca i natury krwawienia. Pacjenci słabo reagujący na bodziec antygenowy mogą być leczeni przy użyciu specyficznych czynników krzepnięcia w najwyższej możliwej dawce w celu neutralizacji przeciwciał i zahamowania krwawienia. Istnieje niskie prawdopodobieństwo, że pacjenci z poziomem inhibitora > 5 BU/ml zareagują na bardzo wysokie dawki dożylnie podawanych czynników krzepnięcia. W takich sytuacjach leczeniem z wyboru są leki omijające inhibitor jak rekombinowany FVIIa i PCC (AHCDO 2016).

2.11.2.8 Haemophilia Foundation of New Zealand

W rekomendacjach *Haemophilia Foundation of New Zealand* autorzy zalecają stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia** u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów ze względu na potencjalnie wysokie bezpieczeństwo stosowania preparatów w porównaniu z czynnikami osoczo pochodnymi. U dzieci, u których rozpoczęto terapię rekombinowanymi czynnikami, należy ją kontynuować w dorosłym życiu.

Również w przypadku objawowych kobiet, będących nosicielkami wadliwego genu, rekomenduje się stosowanie rekombinowanych preparatów w okresie okołoperacyjnym i przed inwazyjnymi zabiegami. Rekombinowane czynniki krzepnięcia są również zalecane dla osób dorosłych, które nie otrzymywały wcześniej czynników osoczopochodnych. Profilaktykę krwawień należy oferować pacjentom pediatrycznym z ciężką postacią hemofilii po pierwszym epizodzie istotnego krwawienia lub do trzeciego roku życia. Długość trwania terapii prewencyjnej zależy od chorego, zaleca się stosowanie przynajmniej do okresu późnej dorosłości, jednak decyzja powinna zostać podjęta po uwzględnieniu indywidualnych okoliczności (HFNZ 2014).

U chorych, u których doszło do rozwinięcia się inhibitora zaleca się zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa lub osoczopochodnych leków omijających inhibitor w terapii epizodów krwawienia. Postępowanie u pacjentów, u których doszło do powikłania w postaci inhibitora jest kompleksowe i kosztowne. Rozpoznanie inhibitora u nowo zdiagnozowanych chorych, szczególnie pediatrycznych, mogą być skutecznie leczone poprzez indukcję immunotolerancji polegającej na przewlekłym stosowaniu wysokich dawek czynnika VIII w celu neutralizacji przeciwciał (HFNZ 2014).

2.11.2.9 European Association for Haemophilia and Associated Disorders

Odnaleziono wytyczne europejskiego towarzystwa ds. hemofilii *European Association for Haemophilia and associated disorders*, które zostały opublikowane w 2008 roku i podkreślają konieczność dostępu do optymalnego leczenia dla wszystkich pacjentów z diagnozą hemofilii. Leczeniem pierwszego wyboru jest terapia zastępcza z zastosowaniem niedoborowego czynnika krzepnięcia we wstrzyknięciach dożylnych. Preparaty podaje się w związku z pojawieniem się krwawienia (tzw. leczenie „na żądanie”) lub w regularnych odstępach czasu w ramach profilaktyki krwawień. Ekspertki zalecają stosowanie profilaktyki u pacjentów chorujących na hemofilię, ze względu na jej udowodniony ochronny wpływ na choroby stawów. Wczesne wdrożenie profilaktyki u dzieci może zapobiec wystąpieniu zagrażającym życiu krwawieniom, przewlekłym zapaleniom stawów, interwencjom chirurgicznym oraz poprawia jakość życia chorych. Autorzy zalecają stosowanie czynników krzepnięcia jeszcze przed wystąpieniem pierwszego epizodu krwawienia lub w chwili wystąpienia pierwszego zdarzenia, ponieważ dodatkową korzyścią z takiego postępowania jest zmniejszenie ryzyka rozwoju inhibitora. Członkowie europejskiego towarzystwa wyróżniają możliwość zastosowania dwóch rodzajów czynników krzepnięcia: **osoczopochodnych** lub **rekombinowanych**. Początkowo stosowano głównie czynniki osoczopochodne, jednak terapia tymi preparatami nierzadko wiązała się z ryzykiem przeniesienia zakażeń wirusowych. Obecnie nie odnotowuje się zagrożenia związanego z transmisją wirusów, jednak ryzyko jest potencjalnie zachowane w odniesieniu do prionów. Stosowanie rekombinowanych

czynników krzepnięcia nie niesie za sobą niebezpieczeństwa przeniesienia zakażeń, a współczesne technologie produkcji preparatów umożliwiły eliminację białek zwierzęcych oraz ludzkich (EAHAD 2008).

2.11.3 Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Autorzy odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej towarzystw krajowych, zagranicznych i międzynarodowych, zgodnie zalecają wdrożenie u chorych na hemofilię A profilaktyki krwawień (*Windyga 2016, WFH 2020, OKHCDO 2020, MASAC 2020, NH 2020, Peyvandi 2020, AHCDO 2016, HFNZ 2014, EAHAD 2008*), w ramach której w większości przypadków wydaje się, że rekombinowane czynniki krzepnięcia stanowią grupę leków bardziej skutecznych niż osoczopochodne czynniki krzepnięcia (*Windyga 2016, OKHCDO 2020, MASAC 2020, NH 2020, NHC 2019, AHCDO 2016, HFNZ 2014*). Dodatkowo podkreślano, iż czynniki rekombinowane charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie ryzyka przeniesienia zakażeń (*Windyga 2016, HFNZ 2014*).

Autorzy nowszych wytycznych klinicznych, wskazują, że u chorych na ciężką postać hemofilii A należy rozważyć zastosowanie koncentratów czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL, z ang. *extended half-life*) (*WFH 2020, OKHCDO 2020, NH 2020*). W zaleceniach podkreśla się, że wdrożenie terapii czynnikiem typu EHL przyczynia się do zwiększenia skuteczności profilaktyki, a także niesie szereg korzyści dodatkowych tj. zmniejszenie zapotrzebowania na CVAD, co przekłada się na jednoczesne zmniejszenie kosztów terapii i uniknięcie wielu powikłań CVAD czy zmniejszenie uciążliwości terapii dla pacjenta i/lub jego opiekunów (*WFH 2020, NH 2020*).

Dodatkowo wskazywano na możliwość leczenia chorych na ciężką postać hemofilii A niepowikłaną inhibitorem z zastosowaniem emicizumabu (*UKHCDO 2020, WFH 2020*).

W wielu dokumentach poruszano również zagadnienie możliwych powikłań leczenia, jak np. pojawienie się inhibitorów czynnika krzepnięcia. W powyższej sytuacji zalecano stosowanie dużych dawek rekombinowanych czynników VIII lub leków omijających inhibitor lub emicizumabu w zależności od poziomu miana inhibitora oraz reakcji na bodziec antygenowy chorego.

W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 23. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii A niepowikłanej inhibitorem.

Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A niepowikłanej inhibitorem	Leczenie hemofilii A powikłanej inhibitorem
Wytyczne krajowe			
Grupa Robocza ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (Windyga 2016)	2016	Zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ze względu na zmniejszone ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. W łagodnej hemofilii A zaleca się stosowanie desmopresyny . Nie rekomenduje się stosowania krioprecypitatu i osocza świeżo mrożonego. W wybranych przypadkach możliwe jest zastosowanie kwasu traneksamowego i hemostatycznych środków działających miejscowo.	W celu wywołania immunotolerancji u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec stosuje się FVIII w różnych dawkach w zależności od miana inhibitora. Pacjenci silnie odpowiadający na bodziec antygenowy – próba wywołania ITI (najlepiej przy mianie < 10 BU/ml), jeśli miano inhibitora ≥ 10 w celu zahamowania krwawienia należy stosować rekombinowane czynniki VIIa . Dzieci z niskim mianem inhibitora, słabo reagujące – ITI, gdy inhibitor > 6 miesięcy W celu zapobiegania krwawieniom podczas terapii ITI u chorych z ciężką postacią ITI zaleca się wstrzyknięcia aPCC i/lub rekombinowane czynniki VIIa .
Wytyczne zagraniczne i międzynarodowe			
World Federation of Hemophilia (WFH 2020)	2020	Zaleca się stosowanie rekombinowanych lub osoczo-pochodnych czynników krzepnięcia . Eksperti nie rekomendują stosowania krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego w ramach profilaktyki krwawień. W wytycznych wskazano szereg zalet koncentratów czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL) . Eksperti WFH wskazują również na możliwość zastosowania emicizumabu u chorych na hemofilię niepowikłaną inhibitorem. Oprócz powyższych możliwe jest także zastosowanie desmopresyny, kwasu traneksamowego lub kwasu epsilon-aminokapronowego .	Eksperti WFH wskazują również na możliwość zastosowania emicizumabu u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem.
United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organisation (UKHCDO 2020)	2020	U pacjentów z ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem zaleca się stosowanie rekombinowanego koncentratu czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL) . Można również rozważyć zastosowanie emicizumabu .	-
Medical and Scientific Advisory Council (MASAC 2020)	2020	Zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jako terapii z wyboru.	Zaleca się stosowanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanych czynników VIIa

Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A niepowikłanej inhibitorem	Leczenie hemofilii A powikłanej inhibitorem
Nordic Haemophilia Council (NH 2020)	2020	Autorzy rekomendują stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia o ile to możliwe. Profilaktyczną terapię zaleca się również u chorych z łagodną postacią hemofilii A. Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania może być rozważone w celu poprawy wyników leczenia, a u chorych z łagodniejszym przebiegiem w celu zmniejszenia częstości podań	U dzieci i dorosłych, u których odnotowuje się silną reakcję na bodziec antygenowy (HR) i nie obserwuje się krwawienia, można zastosować postępowanie wyczekujące (do zaniknięcia inhibitora, preferencyjne < 10 BU/ml). Pojawienie się krwawienia jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia ITI. W leczeniu krwawień u pacjentów z mianem inhibitora > 5 BU/ml oraz u pacjentów silnie reagujących na bodziec antygenowy z mianem inhibitora < 5 BU/ml w przypadku krwawień niezagrażających życiu należy podawać leki omijające inhibitor (rFVIIa). Zastosowanie ITI może być rozważone u chorych z wysokim mianem inhibitora, w celu umożliwienia podania koncentratu czynnika VIII. Chorym na hemofilię powikłaną inhibitorem w ciężkimi/zagrażającymi życiu krwawieniami i/lub powtarzającymi się krwawieniami, w czasie/po ITI stosującymi bądź nie immunosupresję można zaproponować profilaktykę polegającą na podaniu rFVIIa, aPCC lub emiczumab .
Konsensus ekspertów europejskich (Peyvandi 2020)	2020	Eksperti zalecają, aby umożliwić dostęp do profilaktyki krwawień oraz fizjoterapii wszystkim chorym na hemofilię. Leczenie powinno mieć charakter zindywidualizowany, jako iż dostępnych jest co raz więcej nowych opcji leczenia. Terapię preparatami o wydłużonym czasie półtrwania u chorych na ciężką postać hemofilii powinna być prowadzona tak, by utrzymać poziom czynnika krzepnięcia na minimum 3-5%, w celu zachowania funkcjonalności stawów.	U pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem jedną z dostępnych opcji leczenia jest emiczumab .
National Haemophilia Council (NHC 2019)	2019	Eksperti zalecają terapię zastępczą czynnikiem VIII, wyróżniono lek <i>Elocta</i> , zalecany w leczeniu i profilaktyce krwawień w hemofilii A. Wśród innych leków sugerowanych w niektórych podgrupach chorych zaleca się stosowanie: kwas traneksamowy, desmopresyna .	W leczeniu pacjentów z mianem inhibitora < 5 BU/ml można w dalszym ciągu podawać koncentraty niedoborowego czynnika krzepnięcia , podczas gdy u chorych z wysokim mianem inhibitora (≥ 5 BU/ml) korzystne może być rozpoczęcie ITI . W nielicznej grupie chorych z silnie reagujących na bodziec antygenowy, u których nie należy kontynuować podawania koncentratów czynnika VIII rekomenduje się stosowanie koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny (FEIBA), rFVIIa lub emiczumabu
Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO 2016)	2016	Eksperti zalecają stosowanie profilaktyki krwawień, u pacjentów, u których poziom FVIII nie przekracza 1 IU/dl. Rekomenduje się rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII . Nie zaleca się stosowania krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego. Desmopresyna zalecana jest do stosowania u pacjentów z łagodną postacią.	Pacjenci słabo reagujący na bodziec antygenowy – wysokie dawki czynników krzepnięcia Pacjenci z wysokim mianem inhibitora (> 5 BU/ml) – leki omijające inhibitor .
Haemophilia Foundation of New	2014	Zaleca się stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia , także u objawowych kobiet będących nosicielkami choroby w okresie okołoperacyjnym.	Zaleca się stosowanie czynników krzepnięcia w wysokich dawkach lub leków omijających inhibitor .

Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii A niepowikłanej inhibitorem	Leczenie hemofilii A powikłanej inhibitorem
Zealand (HFNZ 2014)			
European Association for Haemophilia and associated disorders (EAHAD 2008)	2008	Leczenie profilaktyczne opiera się na stosowaniu rekombinowanych lub osoczoPOCHODNYCH czynnikach krzepnięcia. Eksperci zwracają uwagę, że stosowanie rekombinowanych czynników VIII jest pozbawione ryzyka przeniesienia zakażeń, a zaawansowane technologie produkcji pozwoliły na eliminację białek zwierzęcych i ludzkich z preparatów.	We wskazanych przypadkach należy dążyć do indukcji immunotolerancji oraz zahamowania krwawienia. Zaleca się ITI zarówno u dzieci jak i u dorosłych, gdy miano inhibitora wynosi > 5 BU/ml, w tej grupie chorych konieczne może okazać się zastosowanie leków omijających inhibitor . U pacjentów z mianem inhibitora ≤ 5 BU/ml zaleca się stosowanie czynników krzepnięcia w wysokich dawkach.

2.12 Zasady refundacji leczenia hemofilii A

W warunkach polskich dzieci z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66) mogą zostać zakwalifikowane do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia leczenie obejmuje pierwotną profilaktykę krwawień, wtórną profilaktykę oraz możliwość indukcji immunotolerancji w przypadku pacjentów z powikłaniem w postaci krążącego inhibitora (MZ 21/04/2021). W tabeli poniżej zestawiono główne założenia programu (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w rozdziale 10.3).

Tabela 24. Założenia programu lekowego dotyczącego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (MZ 21/04/2021).

populacja docelowa	refundowane czynniki	schemat leczenia
moduł profilaktyki pierwotnej		
dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 rż, z ciężką postacią hemofilii A o poziomie aktywności czynnika VIII poniżej 1%	koncentraty osoczoPOCHODNE czynnika VIII, koncentraty rekombinowane czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu	dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie)
nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczone czynnikami osoczoPOCHODNYMI	koncentraty rekombinowane czynnika VIII minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu	
konieczność założenia centralnego dostępu dożylnego	dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 rż, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynnika VIII poniżej 1%	1. doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin od 2. do 5. doby: 30 do 50 j.m./kg m. c., co 12 godzin
	koncentraty osoczoPOCHODNE czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowane czynnika VIII lub koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.	

populacja docelowa	refundowane czynniki	schemat leczenia
nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nie leczone czynnikami osoczo pochodnymi	koncentraty rekombinowane czynnika VIII minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu	6. doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c. 10. doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.
moduł wtórnej profilaktyki krwawień		
dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18 rż, chorzy na hemofilię A lub B po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów	dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 rż, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynnika VIII poniżej 1% nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A wcześniej nie leczone czynnikami osoczo pochodnymi	koncentraty osoczo pochodne czynnika VIII oraz koncentraty rekombinowane czynnika VIII lub koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu. koncentraty rekombinowane czynnika VIII minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu
		czynnik VIII osoczo pochodny: <ul style="list-style-type: none"> • dzieci do ukończenia 2. roku życia: 200-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie); • dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu: 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
program wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem)		
Dzieci do 18 rż:		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) >5 B.U. oraz mianie ≤ 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora > 6 miesięcy; • pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki 	-	Indywidualne

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

- osoczo pochodny ludzki czynnik krzepnięcia VIII – *Beriate*[®], *Immunate*[®], *Octanate*[®];
- rekombinowane preparaty czynnika krzepnięcia VIII:
 - Ionoctocog alfa – *Afstyla*,
 - efmoroctocog alfa – *Elocta*,
 - octocog alfa – *Advate*[®],
 - turoctocog alfa – *NovoEight*[®] (MZ 21/04/2021).

Ponadto w Polsce na lata 2012-2018 realizowano program „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”, który stanowił kontynuację części zadań zrealizowanych w latach 2005-2011 w ramach projektu „Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata

2005-2011” (MZ 2018). Zgodnie z założeniami program na lata 2012-2018 zapewniał powszechną dostępność produktów leczniczych dla pacjentów z inhibitorem oraz bez inhibitora w ramach:

- leczenia domowego (w tym leczenia krwawień, immunotolerancji, wtórnej profilaktyki u dorosłych chorych, wtórnej profilaktyki dla dzieci, które nie mogą korzystać z programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (np. z uwagi na powikłanie inhibitorem),
- leczenia ambulatoryjnego,
- leczenia szpitalnego (NPLH 2020).

Również w nowej edycji programu na lata 2019-2023 zaplanowano utrzymanie powyższych zadań.

Program obejmuje moduły, w ramach których chorym wskazanym przez Radę Programu zapewnia się dostęp do produktów leczniczych finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia. W poniższej tabeli omówiono rodzaje produktów dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Tabela 25. Kategorie produktów leczniczych dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (NPLH 2020).

Moduł	Produkty lecznicze objęte finansowaniem	Przeznaczenie leków
Moduł 1	Zapewnienie produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku pacjenta: 1. koncentratu czynnika VIII, 2. koncentratu czynnika IX, 3. koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1, 4. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC, 5. koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC), 6. koncentratu czynnika VII, 7. koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, 8. koncentratu fibrynogenu, 9. koncentratu czynnika XIII, 10. desmopresyny dożylniej, 11. desmopresyny donosowej.	1. leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem, 3. program immunotolerancji, 4. profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku, 5. profilaktyka chorego z inną niż hemofilią A lub B skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku oraz obecności inhibitora, 6. leczenie ambulatoryjne, 7. leczenie szpitalne.
Moduł 2.	1. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.	1. leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem.

Moduł	Produkty lecznicze objęte finansowaniem	Przeznaczenie leków
	2. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczo pochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB.	3. profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu. 4. program immunotolerancji (o ile niemożliwe jest wykazanie odpowiedzialności podmiotu odpowiedzialnego za wytworzenie inhibitora), 5. leczenie ambulatoryjne, 6. leczenie szpitalne.
Moduł 3	Zapewnienie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1	1. leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka u chorych na chorobę von Willebranda o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku, 3. program immunotolerancji, 4. leczenie ambulatoryjne, 5. leczenie szpitalne.
Moduł 4	Zapewnienie produktów emicizumab (z wyłączeniem modułu 4a), wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.	Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT ¹ .
Moduł 4a	Zapewnienia produktu emicizumab.	Dla chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

1 7 grudnia 2020 r. Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała zasady leczenia profilaktycznego w ramach w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem wprowadzenia mierników skuteczności leczenia profilaktycznego, w szczególności z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu (AOTMiT 322/2020).

Produkt leczniczy Afstyła, należący do czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu po objęciu go refundacją może podlegać finansowaniu w ramach modułu IV, obok wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, innych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, emicizumabu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii.

Zgodnie z treścią „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach modułu IV obejmują spełnienie łącznie trzech warunków:

1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A;
2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu NPLH, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu:

3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku (*NPLH 2020*).

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Afstyła® (*ChPL Afstyła 2020*). Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, Afstyła® (lonococog alfa) jest wskazana do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Oceniana interwencja może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych. Należy także zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afstyła® w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży (*untreated paediatric patients - PUPs*) (*ChPL Afstyła 2020*).

Aktualnie w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (*MZ 21/04/2021*, załącznik B.15) leczenie chorych na hemofilię A dotyczy dzieci do 18 roku życia i jest podzielone na trzy moduły: profilaktyki pierwotnej, wtórnej oraz indukcji immunotolerancji w przypadku powikłania inhibitorem. Produkt leczniczy Afstyła® finansowany jest w:

- w module pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego oraz u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B nowozdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi)
- oraz wtórnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów (*MZ 21/04/2021*, załącznik B.15).

Dodatkowo w ramach programu lekowego czynnik VIII krzepnięcia o przedłużonym działaniu może być stosowany u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego stawów (*MZ 21/04/2021*, załącznik B.15). Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej dzieci chore na ciężką postać hemofilii A mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dostęp do profilaktyki krwawień powinien obejmować wszystkich chorych, niezależnie od ich wieku *Windyga 2016, WFH 2020, OKHCDO 2020, MASAC 2020, NH 2020, Peyvandi 2020, AHCDO 2016, HFNZ 2014, EAHAD 2008*). Obecnie powszechnie zaleca się, aby prowadzić ją z zastosowaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia *Windyga 2016*,

OKHCDO 2020, MASAC 2020, NH 2020, NHC 2019, AHCDO 2016, HFNZ 2014). Dodatkowo autorzy najnowszych wytycznych klinicznych wskazują, że u chorych na ciężką postać hemofilii A należy stosować koncentraty czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (WFH 2020, OKHCDO 2020, NH 2020).

Problem decyzyjny dotyczy finansowania leku Afstyla® w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020). Z uwagi na powyższe populację docelową stanowią będą pacjenci z ciężką postacią hemofilii A ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), zwłaszcza którzy wymagają wdrożenia leczenia rFVIII o przedłużonym działaniu (EHL, z ang. *Extended Half-Life*) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

4 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano oddzielnie dla dwóch grup wiekowych chorych, u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające:

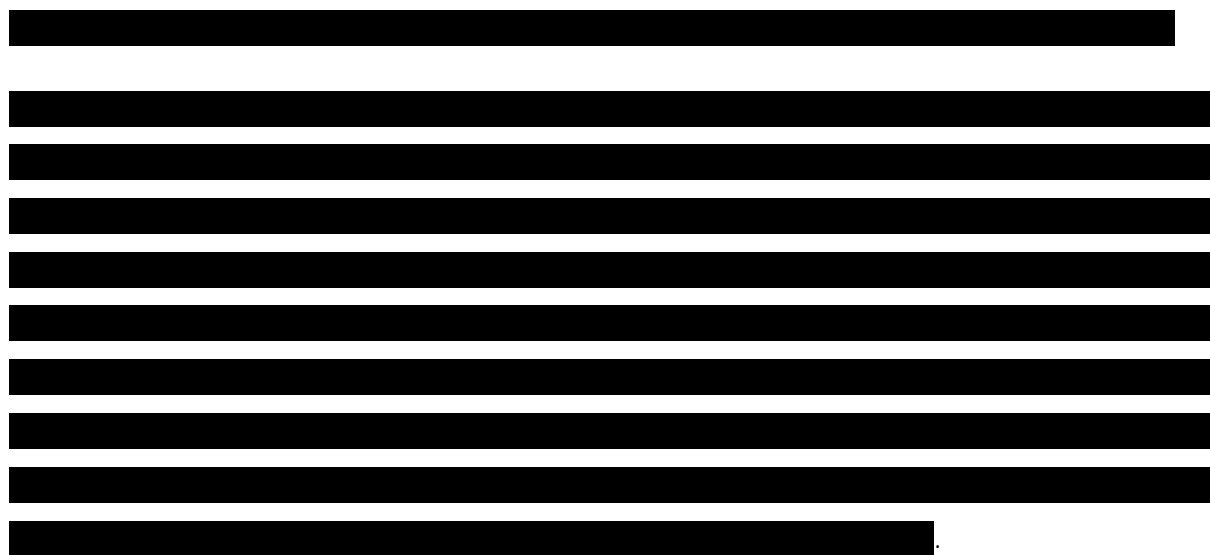
- dzieci chore na ciężką hemofilię A;
- dorośli chorzy na ciężką hemofilię A.

Populacja docelowa dzieci chorych na ciężką hemofilię A

W chwili obecnej w Polsce leczenie dzieci chorych na ciężką hemofilię A, które wymagają podania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu zaplanowane jest w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 21/04/2021). Jednakże ze względu utrudniony dostęp do rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego B.15, chorzy ci są kwalifikowani do leczenia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z finansowanego budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w następujących etapach:

1. ustalenie aktualnej liczby dzieci leczonych rFVIII w ramach programu lekowego B.15 oraz prognoza na kolejne lata;
2. ustalenie udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFVIII na rFVIII.



[Redacted text block]

Tabela 26. [Redacted title]

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

* Statystyki NFZ 2020;
^ oszacowanie własne - na podstawie Statystyk NFZ z lat 2018-2019 oszacowano, że rocznie nowych 24,5 chorych otrzymuje rFVIII w programie lekowym, B.15;
^^ w tabeli znajdują się wartości zaokrąglone, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku są dokładne wartości

[Large redacted text block]

Tabela 27. [Redacted title]

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

[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Tabela 28. [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Tabela 29. [Redacted text]

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

5 Opis ocenianej interwencji – Afstyla® (lonoctocog alfa)

Produkt leczniczy Afstyla® (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt leczniczy Afstyla® posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyla 2020*). Lonoctocog alfa (rFVIII-sc), będący substancją aktywną produktu leczniczego Afstyla®, składa się z łańcucha ciężkiego i lekkiego, które są kowalently połączone nadając tym samym większą stabilność cząsteczce oraz zapewniając wyższe powinowactwo do czynnika von Willebranda. Wyżej wymienione cechy są odpowiedzialne za unikalną budowę leku, wyróżniającą lonoctocog alfa na tle innych rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz zapewniają poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (*Al-Salama 2017*).

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

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 07.04.2020 r. (*ChPL Afstyla 2020*).

Tabela 30. Opis ocenianej interwencji – Afstyla® (lonococog alfa)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1158/001
		EU/1/16/1158/002
		EU/1/16/1158/003
		EU/1/16/1158/004
		EU/1/16/1158/005
		EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 Styczeń 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	7 kwietnia 2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII	
Kod ATC	B02BD02	
Dostępne leki	Afstyla® 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Afstyla® 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne
Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakokinetyczne
Osoby dorosłe

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

Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m./kg produktu leczniczego Afstyla® - metoda z użyciem substratu chromogennego

PK parametry	rVIII-SingleChain 50 j.m./kg (N=81), średnia (CV%), mediana (Min, Max)
IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	2.00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{max} (j.m./dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (j.m. * h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)

T _{1/2} (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

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

Dzieci i młodzież

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

Porównanie parametrów farmakokinetycznych w różnych kategoriach wiekowych po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m./kg produktu leczniczego Afstyła® - test chromogeny

PK parametry	0 do < 6 lat (N=20) średnia (CV%) mediana (min, max)	6 do < 12 lat (N=19) średnia (CV%) mediana (min, max)	12 do <18 lat (N=10) średnia (CV%) mediana (min, max)
IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)	1,69 (24,8)
	1,55 (1,18; 2,76)	1,69 (0,92; 2,35)	1,76 (0,88; 2,44)
C _{max} (j.m./dl)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)	89,7 (24,8)
	78,6 (59,3; 138)	84,5 (46,4; 117)	92,4 (45,5; 131)
AUC _{0-inf} (j.m. * h/dl)	1080 (31,0)	1170 (26,3)	1540 (36,5)
	985 (561; 2010)	1120 (641; 1810)	1520 (683; 2380)
T _{1/2} (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)	14,3 (33,3)
	10,1 (5,19; 17,8)	10,0 (6,92; 14,8)	13,5 (6,32; 23,8)

	MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
	CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
	V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)
Wskazanie	<p>IR = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat i w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od do <12 lat, C_{max} = maksymalna aktywność, AUC_{0-inf} = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens; V_{ss} = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarym. IR i C_{max} zostały skorygowane podstawowo natomiast pozostałe parametry nie były wyjściowo poprawiane.</p> <p>Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi).</p> <p>Produkt leczniczy Afstyla® może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p> <p><i>Monitorowanie leczenia</i></p> <p>Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu czynnika VIII, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie czynnika krzepnięcia VIII, co odzwierciedlają różnice w okresie półtrwania oraz odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu).</p>			
	Dawkowanie i sposób podawania	<p>W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą także wystąpić znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami testów otrzymanymi przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia aPTT, a wynikami otrzymanymi z zastosowaniem testu chromogenego zgodnego z Ph. Eur. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonuje się test, i (lub) odczynnik stosowany w teście.</p> <p>W celu określenia odpowiedniej dawki i częstości powtarzania podawanych wstrzyknięć należy monitorować poziom aktywności czynnika VIII w osoczu u pacjentów otrzymujących lek Afstyla® przy użyciu testu chromogenego lub jednostopniowego testu krzepnięcia. Wynik testu chromogenego najdokładniej odzwierciedla kliniczny potencjał hemostatyczny produktu leczniczego Afstyla® i jest on korzystny. Wynik jednostopniowego testu krzepnięcia dla poziomu aktywności czynnika VIII jest zaniżony w porównaniu do wyniku testu chromogenego o około 45%. Jeśli stosuje się jednostopniowy test krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta.</p> <p><i>Dawkowanie</i></p> <p>Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.</p>		

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Przypisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogennego. Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogennego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia.

Leczenie na żądanie

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

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

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

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

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

Przeciwwskazania

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego Afstyla® nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Sposób podawania

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stwierdzone reakcje alergiczne na białka chomika.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane.

Nadwrażliwość

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznacza się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z ciężkością choroby, a także czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji, ale może trwać przez całe życie, chociaż takie ryzyko występuje niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, w niskim mianie stwarzając mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik VIII krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów

aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Monitorowanie testów laboratoryjnych

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Zawartość sodu

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

Dzieci i młodzież

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

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Aktualnie produkt leczniczy Afstyla® (lonoctocog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”:

- w module pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego oraz u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B nowozdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami oszczopochodnymi (ludzkimi)
- oraz wtórnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.

Dodatkowo w ramach programu lekowego czynnik VIII krzepnięcia o przedłużonym działaniu może być stosowany u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (MZ 21/04/2021).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

W 2019 r. produkt leczniczy Afstyla® był poddany ocenie przez AOTMiT w celu objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD10 D 66, D 67)”. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje dotyczące tego wniosku refundacyjnego.

Tabela 31. Wniosek refundacyjny dla produktu Afstyla®.

Nr zlecenia	Wskazanie	Decyzja
196/2019 Data: 13.09.2019 (SRP 113/2019, AOTMiT 110/2019)	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD10 D 66, D 67).	<u>Opinia SRP</u> : pozytywna, brak akceptacji dla instrumentu dzielenia ryzyka <u>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</u> : negatywna

W przypadku wniosku refundacyjnego z 2019 r. populację docelową zdefiniowano, jako pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczopochodnymi, a u których nie stwierdzono obecności inhibitora Rada Przejrzystości wydała **pozytywną** opinię dotyczącą włączenia produktu leczniczego do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD10 D 66, D 67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, zaznaczając, że przedstawiony przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający (SRP 113/2019). Z kolei Prezes AOTMiT nie rekomendował refundacji produktu leczniczego Afstyla®, wskazując na ograniczoną możliwość wnioskowania dotyczącego efektywności klinicznej leku oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania z wszystkimi rekombinowanymi koncentratami czynnika krzepnięcia VIII refundowanymi w warunkach polskich. Dodatkowo w rekomendacji zwracano uwagę na niepewność oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej, na które mogły mieć wpływ założenia dotyczące masy ciała chorych oraz zużycia poszczególnych leków (AOTMiT 110/2019). Aktualnie produkt leczniczy Afstyla® (lonoctocog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Ponadto 7 grudnia 2020 r. Rada Przejrzystości **pozytywnie** zaopiniowała zasady leczenia profilaktycznego w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem wprowadzenia mierników skuteczności leczenia profilaktycznego, w szczególności z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia **o przedłużonym działaniu** (AOTMiT 322/2020).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

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

Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.

Tabela 32. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Afstyła®

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	bd.	bd.	bd.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	bd.	bd.	bd.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2017	bd.	Afstyla® - I linia leczenia i profilaktyki krwawień w hemofilii A. Brak badań RCT wykazujących wyższość lonoctocogu alfa nad aktualnie stosowanymi schematami.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	bd.	bd.	bd.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	bd.	bd.	bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	2017	bd.	Dodatkowa korzyść ze stosowania lonoctocogu alfa nie została udowodniona na podstawie uwzględnionych badań.

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

Odnaleziono dokument opublikowany przez ekspertów *Haute Autorite de Sainte* w 2017 roku, który dotyczył oceny słuszności uwzględnienia produktu leczniczego Afstyla® w ramach listy leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A. W świetle odnalezionych, dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych Komisja uważa, że produkt leczniczy Afstyla® jest jednym z czynników krzepnięcia I linii leczenia i profilaktyki epizodów krwawienia w hemofilii A. Jednak ze względu na brak randomizowanych badań, które porównywałyby skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu w porównaniu z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII, nie można jednoznacznie określić miejsca ocenianej interwencji w strategii terapeutycznej.

Autorzy, po uwzględnieniu danych pochodzących z badań, ostatecznie wydali pozytywną opinię dotyczącą produktu leczniczego Afstyla® odnośnie wpisania leku na listę substancji zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu: leczenie i zapobieganie chorobom w przypadku krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Jednak ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych, które przedstawiłyby porównanie lonoctocogu alfa do innych rekombinowanych czynników krzepnięcia uważa się, że nie udowodniono dodatkowych korzyści produktu leczniczego Afstyla® w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią (HAS 2017).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i zagranicznych, eksperci w ramach terapii I linii celem zapobiegania krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii A zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia (Windyga 2016, OKHCDO 2020, MASAC 2020, NH 2020, NHC 2019, AHCDO 2016, HFNZ 2014). Autorzy nowszych wytycznych klinicznych, wskazują, że u chorych na ciężką postać hemofilii A należy rozważyć zastosowanie koncentratów czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (EHL) (WFH 2020, OKHCDO 2020, NH 2020).

Obecnie leczenie hemofilii A u dzieci refundowane jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. W ramach programu lekowego refundacją objęte są następujące rekombinowane preparaty czynnika krzepnięcia VIII: lonoctocog alfa (Afstyla), efmoroctocog alfa (Elocta), octocog alfa (Advate), turoctocog alfa (NovoEight) (MZ 21/04/2021). Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej dzieci chore na ciężką postać hemofilii A mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego. Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak również osób dorosłych wymaga wdrożenia leczenia rFVIII o przedłużonym działaniu (z ang. *Extended Half-Life*) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFVIII, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFVIII przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*). Finansowanie tych leków może odbywać się w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.12), gdzie w module 4 uwzględnione są czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz inne nowo rejestrowane produkty lecznicze do leczenia hemofilii. Wśród preparatów o przedłużonym działaniu można wyróżnić lonoctocog alfa (Afstyla), efmoroctocog alfa (Elocta), a także preparaty

pegylowane (PEG-rFVIII) – rurioktokog alfa pegol (*ChPL Adynovi 2019*), damoktokog alfa pegol (*ChPL Jivi 2020*) oraz turoktokog alfa pegol (*ChPL Esperoct 2020*). Spośród nich jedynie Afstyla i Elocta podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegają ocenie AOTMiT. Ponadto realizacja zapotrzebowania na rekombinowane czynniki VIII krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego oraz „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” odbywa się za pośrednictwem przetargu centralnego ogłaszanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Na podstawie analizy dokumentacji zawartych na stronach Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia widocznym jest, że w celu zakupu ludzkich czynników krzepnięcia rekombinowanych ogłaszane są oddzielnie przetargi dla preparatów pierwszej generacji i osobno dla wszystkich innych rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji. Wśród potencjalnych komparatorów jedynym preparatem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu, który uczestniczył w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji jest lek Elocta (efmorococog alfa) (*ZZP 2021*).

Podsumowując, rozważając technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ramach modułu IV Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wśród preparatów czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu po uwzględnieniu powyższych argumentów jako komparator dla ocenianej interwencji uznano efmorococog alfa (Elocta).

8 Dobór punktów końcowych

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

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

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

Ze względu na charakter schorzenia wśród punktów końcowych należy uwzględnić występowanie epizodów krwawienia poprzez kalkulację rocznego wskaźnika krwawień (ABR, z ang. *Annualized Bleeding Rate*) oraz epizodów spontanicznych (AsBR, z ang. *Annualized Spontaneous Bleeding Rate*), niezależnych od przyczyny zewnętrznej, a zatem od różnej aktywności ruchowej populacji zależnej od wieku pacjentów. Ponadto należy ocenić roczną częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczbę krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy oraz liczbę wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia.

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

- Maksymalną zaobserwowaną aktywność (C_{max})
- Odzysk przyrostowy (IR, z ang. *Incremental recovery*)

- Okres półtrwania ($T_{1/2}$)
- Klirens (CL, z ang. *Clearance*)
- Pole powierzchni pod krzywą na wykresie zależności aktywności od czasu (AUC, z ang. *Area Under the Curve*)
- Średni czas obecności leku (MRT, z ang. *Mean Residence Time*)
- Objętość dystrybucji (V_{ss} , z ang. *Volume of distribution at steady state*)

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

9 Zakres analiz

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 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 wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

9.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Afstyla® (lonoctocog alfa), 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. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* w oparciu o wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (Higgins 2020).

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

Tabela 33. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p><u>Jednostka chorobowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy na hemofilię typu A, HA (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) bez względu na wiek 	<ul style="list-style-type: none"> Hemofilia B (HB) Mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<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"> • 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
<p>Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lonoctocog alfa, produkt leczniczy Afstyla (rFVIII-SC), dawkowanie zgodne z <i>ChPL Afstyla 2020</i> • Leczenie profilaktyczne, leczenie dorażne (<i>on demand</i>), leczenie okołozabiegowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania oceniające niską dawkę leku (<i>low dose</i>)
<p>Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<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 okołozabiegowe (bez oceny profilaktyki) – dotyczy komparatora
<p>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, jakość życia, roczna częstość krwawień (ABR), roczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR), roczna częstość krwawień do stawów (Joint ABR), liczba krwawień w danym okresie obserwacji, uzyskanie hemostazy, liczba wlewów potrzebnych do zatrzymania krwawienia • Zużycie leku (np. roczne zużycie, wielkość dawki i częstotliwość podania) • Farmakokinetyka i farmakodynamika (maksymalne stężenie leku – C_{max}, odzysk przyrostowy – IR, pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu – AUC, okres półtrwania – $t_{1/2}$, klirens – CL, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – V_{ss}, średni czas obecności leku – MRT) • Ocena bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (<i>serious</i>), poważne (<i>severe</i>), związane z leczeniem 	<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>)	(<i>treatment-related</i>), prowadzące do zakończenia leczenia, zgony, tolerancja wlewu, immunogenność	
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją (RCT) • Badania bez randomizacji: z grupą kontrolną i jednoramiennie, badania eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, kliniczno-kontrolne, <i>post-marketingowe</i>, badania w rzeczywistej praktyce klinicznej, na podstawie rejestru, kart szpitalnych itd. • 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 zdecydowano się na proste zestawienie wyników badań jednoramiennych 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne oceniające produkt Afstyła w populacji chorych na HA lub długodziałające produkty rFVIII z prezentacją wyników dla Ionoctocogu 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

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

9.2 Analiza ekonomiczna

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

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

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

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

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

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Afstyła® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – Elocta (efmoroctocog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26.02.2021 (*ChPL Elocta 2021*).

Tabela 34. Opis komparatora - Elocta (efmoroctocog alfa).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1046/001
		EU/1/15/1046/002
		EU/1/15/1046/003
		EU/1/15/1046/004
		EU/1/15/1046/005
		EU/1/15/1046/006
EU/1/15/1046/007		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26.02.2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	jeszcze nieprzydzielona
	Kod ATC	jeszcze nieprzydzielony
	Dostępne leki	ELOCTA 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ELOCTA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 ELOCTA 750 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 ELOCTA 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 ELOCTA 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 ELOCTA 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 ELOCTA 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Właściwości farmakodynamiczne

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z 2 części (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po aktywacji kaskady krzepnięcia czynnik VIII jest przekształcany w aktywowany czynnik VIII i uwalniany z czynnika von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w jego aktywowaną postać na powierzchniach fosfolipidów. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu.

Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem funkcjonalnego czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Produkt ELOCTA (efmorotocog alfa) jest całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym o wydłużonym okresie półtrwania. Produkt ELOCTA składa się z rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z usuniętą domeną B, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu. Efmorotocog alfa wiąże się z noworodkowym receptorem Fc, skutkiem tego wykorzystując ten sam naturalnie występujący szlak do opóźnienia degradacji lizosomalnej, umożliwia dłuższy okres półtrwania w osoczu niż w przypadku endogennego czynnika VIII.

Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne produktu ELOCTA przeprowadzono u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią A. Dane przedstawione w tym punkcie uzyskano metodą chromogenną i w jedностopniowym teście krzepnięcia. Parametry farmakokinetyczne oparte na podstawie danych uzyskanych metodą chromogenną były podobne do danych pochodzących z testu jedностopniowego.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u 28 pacjentów (≥ 15 lat) otrzymujących produkt ELOCTA (rFVIII-Fc). Po okresie wymywania trwającym co najmniej 96 godzin (4 dni) pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 50 IU/kg produktu ELOCTA. Próbkę do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki i następnie w 7 punktach czasowych do 120 godzin (5 dni) po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne uzyskane po dawce 50 IU/kg produktu ELOCTA są przedstawione w tabelach poniżej.

Parametry farmakokinetyczne produktu ELOCTA, oznaczone w jedностopniowym teście krzepnięcia

Parametry farmakokinetyczne¹

ELOCTA (95% CI) N = 28

Odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	2,24 (2,11-2,38)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	51,2 (45,0-58,4)
C _{max} (IU/dl)	108 (101-115)
CL (ml/h/kg)	1,95 (1,71-2,22)
t _½ (h)	19,0 (17,0-21,1)
MRT (h)	25,2 (22,7-27,9)
V _{ss} (ml/kg)	49,1 (46,6-51,7)

1 Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI). Skróty: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_½ = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie.

Parametry farmakokinetyczne produktu ELOCTA, oznaczone metodą chromogenną

Parametry farmakokinetyczne ¹	ELOCTA (95% CI) N = 27
Odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	2,49 (2,28-2,73)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	47,5 (41,6-54,2)
C _{max} (IU/dl)	131 (104-165)
CL (ml/h/kg)	2,11 (1,85-2,41)
t _½ (h)	20,9 (18,2-23,9)
MRT (h)	25,0 (22,4-27,8)
V _{ss} (ml/kg)	52,6 (47,4-58,3)

1 Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI). Skróty: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_½ = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie.

Dane farmakokinetyczne wykazują, że produkt ELOCTA ma przedłużony okres półtrwania w krążeniu.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne produktu ELOCTA określono dla młodzieży w badaniu I (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 120 godzin (5 dni) po podaniu dawki), a dla dzieci w badaniu II (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 72 godzin (3 dni) po podaniu dawki). W

tabelach 5 i 6 przedstawiono parametry farmakokinetyczne obliczone na podstawie danych pediatrycznych, uzyskanych od pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Parametry farmakokinetyczne produktu ELOCTA dla dzieci i młodzieży, oznaczone w jednostopniowym teście krzepnięcia

Para-
metry
farma-
kokine-
tyczne
pro-
duktu
ELOCTA
dla
dzieci i
mło-
dzieży,
ozna-
czone
w
jedno-
stopnio-
wym te-
ście

Parametry farmakokinetyczne ¹	Badanie II			krzep- nięcia
	< 6 lat (N=23)	6 do < 12 lat (N=31)	Badanie I*	
			12 do <18 lat (N=11)	
Odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)	1,81 (1,56-2,09)	
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	28,9 (25,6-32,7)	38,4 (33,2-44,4)	38,2 (34,0-42,9)	
t _{1/2} (h)	12,3 (11,0-13,7)	13,5 (11,4-15,8)	16,0 (13,9-18,5)	
MRT (h)	16,8 (15,1-18,6)	19,0 (16,2-22,3)	22,7 (19,7-26,1)	
CL (ml/h/kg)	3,46 (3,06-3,91)	2,61 (2,26-3,01)	2,62 (2,33-2,95)	
V _{ss} (ml/kg)	57,9 (54,1-62,0)	49,5 (44,1-55,6)	59,4 (52,7-67,0)	
<p>¹ Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI). Skróty: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie. *Parametry farmakokinetyczne w grupie od 12 do <18 lat obejmowały pacjentów ze wszystkich grup w badaniu I z różnymi schematami pobierania próbek.</p>				
<p>Parametry farmakokinetyczne produktu ELOCTA dla dzieci i młodzieży, oznaczone metodą chromogenną</p>				
Para- metry farma- koki- netyczne pro- duktu				

ELOCTA
dla
dzieci i
młodo-
dzieży,
ozna-
czone
w
jedno-
stopnio-
wym te-
ście
krzep-
nięcia

Parametry farmakokine- tyczne ¹	Badanie II		Badanie I*
	< 6 lat (N=24)	6 do < 12 lat (N=27)	12 do <18 lat (N=11)
Odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	1,88 (1,73-2,05)	2,08 (1,91-2,25)	1,91 (1,61-2,27)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	25,9 (23,4-28,7)	32,8 (28,2-38,2)	40,8 (29,3-56,7)
t _{1/2} (h)	14,3 (12,6-16,2)	15,9 (13,8-18,2)	17,5 (12,7-24,0)
MRT (h)	17,2 (15,4-19,3)	20,7 (18,0-23,8)	23,5 (17,0-32,4)

CL (ml/h/kg)	3,86 (3,48-4,28)	3,05 (2,62-3,55)	2,45 (1,76-3,41)
V _{ss} (ml/kg)	66,5 (59,8-73,9)	63,1 (56,3-70,9)	57,6 (50,2-65,9)

1 Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI). Skrót: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie. *Parametry farmakokinetyczne w grupie od 12 do <18 lat obejmowały pacjentów ze wszystkich grup w badaniu I z różnymi schematami pobierania próbek.

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

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Produkt ELOCTA można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ELOCTA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika VIII Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności rekombinowanego czynnika VIII Fc odpowiada ilości czynnika VIII zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

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

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

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej.

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

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

	nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	częstość dawkowania (godziny) / okres leczenia (dni)
krwawienie	wczesne krwawienie do stawów, mięśnia lub jamy ustnej	20-40	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin przez co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia (u niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 36 godzin)
	Nasilone krwawienie do stawów, mięśnia lub krwiak	30-60	powtarzać wstrzyknięcia co 12-24 godzin przez 3-4 dni lub dłużej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji (u niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 36 godzin)
	Krwawienie zagrażające życiu	60-100	powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
zabiegi chirurgiczne	niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	Powtarzać wstrzyknięcie co 24 godziny, co najmniej 1 dobę do czasu zagojenia
	poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed- i pooperacyjnie)	powtarzać wstrzyknięcia co 8-24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia się rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl)
<i>Profilaktyka</i>			
W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to 50 IU/kg mc. co 3-5 dni. Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 IU/kg mc. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściowej lub w większych dawkach.			
<i>Monitorowanie leczenia</i>			
W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika VIII (jednoetapowym testem krzepnięcia lub metodą chromogenną) w celu określenia dawki do podania pacjentowi, oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą i nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika VIII w osoczu).			
W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia <i>in vitro</i> opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć			

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

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Zapis numeru serii

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ELOCTA zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu.

Dzieci i młodzież

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

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

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

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Aktualnie produkt leczniczy Elocta® (efmoroctocog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”:

- w module pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego oraz u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B nowozdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi)
- oraz wtórnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.

Dodatkowo w ramach programu lekowego czynnik VIII krzepnięcia o przedłużonym działaniu może być stosowany u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (MZ 21/04/2021).

10.2 Lek refundowany w Polsce w leczeniu hemofilii A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021).

Tabela 35. Lek refundowany w Polsce w leczeniu hemofilii A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2883,60	3027,78	3027,78	B.15	bezpłatny	0 zł
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4325,40	4541,67	4541,67	B.15	bezpłatny	0 zł
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5767,20	6055,56	6055,56	B.15	bezpłatny	0 zł
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	720,90	756,95	756,95	B.15	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	8650,80	9083,34	9083,34	B.15	bezpłatny	0 zł
Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 3 ml + zestaw do sporządzania i podania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1441,80	1513,89	1513,89	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m. 1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 10 ml	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1494,61	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m. 1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	923,40	969,57	747,31	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol. 1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1423,44	1494,61	1494,61	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	355,86	373,65	373,65	B.15	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji							
Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol. 1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	711,72	747,31	747,31	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. 1 fiol. (1000 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1494,61	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. 1 fiol. (250 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	461,70	484,79	373,66	B.15	bezpłatny	0 zł
Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. 1 fiol. (500 j.m.) + zestaw do sporządzania roztworu i podania	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	923,40	969,57	747,31	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2268,00	2381,40	2381,40	B.15	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3402,00	3572,10	3572,10	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4536,00	4762,80	4762,80	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	567,00	595,35	595,35	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5670,00	5953,50	5953,50	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	6804,00	7144,20	7144,20	B.15	bezpłatny	0 zł
Lonococog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. 1 fiol. proszku + 1 fiol rozp. + zestaw do podawania	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1134,00	1190,70	1190,70	B.15	bezpłatny	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. 1 fiol.z prosz. + 1 fiol.z rozp.po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3067,20	3220,56	3220,56	B.15	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m. 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. Z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4600,80	4830,84	4830,84	B.15	bezpłatny	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	6134,40	6441,12	6441,12	B.15	bezpłatny	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. Z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	766,80	805,14	805,14	B.15	bezpłatny	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. Z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	9201,60	9661,68	9661,68	B.15	bezpłatny	0 zł
Octocog alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. 1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. Z rozpuszczalnikiem po 5 ml	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1533,60	1610,28	1610,28	B.15	bezpłatny	0 zł
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2505,60	2630,88	2630,88	B.15	bezpłatny	0 zł
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3758,40	3946,32	3946,32	B.15	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5011,20	5261,76	5261,76	B.15	bezpłatny	0 zł
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	626,40	657,72	657,72			
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7516,80	7892,64	7892,64			
Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. 1 fiol. + 1 amp.-strz.+ 1 łącznik fiol.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1252,80	1315,44	1315,44			

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 36. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021, załącznik B.15).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub koncentraty</p>	<p>2. Pierwotna profilaktyka krwawień</p> <p>1) czynnik VIII osoczo pochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie); • dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). <p>2) czynnik IX osoczo pochodny: 100-400 j. m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>3. Wtórna profilaktyka krwawień</p> <p>1) czynnik VIII osoczo pochodny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie); 	<p>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonywane są następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), b) czas protrombinowy (PT), c) czas trombinowy (TT); <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR u chorych z obecnymi przeciwcia-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu.	<ul style="list-style-type: none"> dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). 	łami anty HCV, HBV PCR u chorych z dodatnim antygenem HBs)
<p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B nowozdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p>	<p>2) czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu: 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>3) czynnik IX osoczo pochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie).</p>	7) morfologia krwi.
<p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – koncentraty re-</p>	<p>4. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p>Dawkowanie czynnika VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin; 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg m. c., co 12 godzin; 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.; 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c. <p>Dawkowanie czynnika IX osoczo pochodnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg m. c., co 12 godzin; 	<p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1-7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RTG stawów- nie częściej niż raz w roku; 2) USG stawów- nie rzadziej niż raz w roku; 3) NMR- w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kombinowanych czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p> <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla</p>	<p>2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg m. c., co 12 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <p>1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</p> <p>4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;</p> <p>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</p> <p>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</p> <p>7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>8) badanie ogólne moczu.</p> <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <p>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</p> <p>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII lub koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu. <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia:</p>		<p>hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>2.4. Oznaczanie inhibitora</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) do 150 przetoczeń- co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; 2) powyżej 150 przetoczeń- co 6 do 12 miesięcy; 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce. <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p>		<p>zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p>
<p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibi-</p>		<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupelnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (Elektroniczny System Monitorowania Programów Lekowych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

tora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;

2) ukończenie 18. roku życia.

6. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis komparatorów na podstawie ChPL, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A (<i>Windyga 2016</i>).	15
Tabela 2. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych (<i>Windyga 2008</i>).	18
Tabela 3. Badania pomocnicze w rozpoznaniu hemofilii A (<i>Windyga 2020</i>).	18
Tabela 4. Przyczyny śmiertelności pacjentów z hemofilią przy braku leczenia, 2005 rok (<i>EAHAD 2008</i>).	23
Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią A na świecie, rejestr WFH.	25
Tabela 6. Odsetek pacjentów z ciężką hemofilią A w krajach europejskich (<i>CHESS 2017</i>).	26
Tabela 7. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci).	27
Tabela 8. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (<i>AOTMiT 117/2017</i>).	27
Tabela 9. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (<i>AOTMiT 117/2017</i>).	28
Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (<i>Zdziarska 2011</i>).	28
Tabela 11. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w USA przypadający na jednego pacjenta (<i>Zhou 2015</i>).	29
Tabela 12. Średni, roczny koszt leczenia hemofilii A w 2011 roku przypadający na jedną osobę w USA w zależności od wieku (<i>Zhou 2015</i>).	30
Tabela 13. Średni, roczny koszt bezpośredni leczenia ciężkiej hemofilii u dorosłych w krajach europejskich (<i>CHESS 2017</i>).	31
Tabela 14. Średni roczny koszt przypadający na jednego pacjenta z rozpoznaniem hemofilii w 2012 roku w zależności od kraju (<i>Cavazza 2016</i>).	31
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (<i>ZUS 2021</i>).	32
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 D66 (<i>ZUS 2021</i>).	33
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 D66 (<i>ZUS 2021</i>).	33
Tabela 18. Porównanie generacji rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII stosowanych w leczeniu hemofilii A (<i>ReFacto 2017 AWA, Lieuw 2017, ChPL Elocta 2021</i>).	39
Tabela 19. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii (<i>Windyga 2016</i>).	40
Tabela 20. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A (<i>Windyga 2020, Windyga 2016</i>).	43
Tabela 21. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR (<i>Windyga 2017</i>).	46
Tabela 22. Korzyści ze stosowania koncentratów czynników krzepnięcia EHL w leczeniu hemofilii (<i>WFH 2020</i>). ..	49
Tabela 23. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii A niepowikłanej inhibitorem.	57

Tabela 24. Założenia programu lekowego dotyczącego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (MZ 21/04/2021).....	59
Tabela 25. Kategorie produktów leczniczych dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (NPLH 2020).....	61
Tabela 26. Liczba chorych otrzymujących rFVIII w programie lekowym B.15.^.....	67
Tabela 27. Udział chorych na hemofilię A, którzy zostają przełączeni na terapię rFVIII EHL (Peyvandi 2019).....	67
Tabela 28. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię A	68
Tabela 29. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dorośli chorzy na ciężką hemofilię A	70
Tabela 30. Opis ocenianej interwencji – Afstyla® (lonoctocog alfa)	72
Tabela 31. Wniosek refundacyjny dla produktu Afstyla®	80
Tabela 32. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Afstyla®	81
Tabela 33. Schemat PICOS.	88
Tabela 34. Opis komparatora - Elocta (efmorococog alfa).	93
Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021).....	104
Tabela 36. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (MZ 21/04/2021, załącznik B.15).....	110

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram dziedziczenia hemofilii A (<i>Windyga 2020</i>).....	17
--	----

Piśmiennictwo

- AHCDO 2016** Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines of the management of Haemophilia in Australia. 2016
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Aledort 2012** Aledort L, Bullinger M, Mackensen S, et al. Why should we care about quality of life in persons with Haemophilia. Haemophilia (2012), 1-4
- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A review in Haemophilia A. Drugs (2017) 77:1677-1686
- AOTMiT 110/2019** Rekomendacja Prezesa AOTMiT numer 110/2109 dotycząca zlecenia numer 196/2019.
- AOTMiT 117/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67) Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017. Data ukończenia: 16.11.2017 r.
- AOTMiT 322/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie zasad leczenia profilaktycznego w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_50_2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- 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/>
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Auerswald 2012** Auerswald G, Thompson AA, Recht M, et al. Experience of Advate tAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with Haemophilia A. Thromb Haemost 2012; 107: 1072-1082.
- AWA Nuwiq 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Nuwiq (Simmoktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią a do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D66)”. Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.26.2015. Data ukończenia: 31.07.2015 r.
- BCSH 2012** Chalmers E, Williams M, Brennan J, et al. Guideline on the management of Haemophilia in the fetus and neonate. British Journal of Haematology, 154, 208-215.
- Blanchette 2008** Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 6: 1319-1326.
- Blanchette 2010** Blanchette VS, Manco-Johnson MJ, et al. Meeting unmet needs in inhibitor patients. Haemophilia (2010), 16 (Suppl. 3), 46-51.
- Cavazza 2016** Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with Haemophilia in Europe. Eur J Health Econ 2016 Apr 17 Suppl 1:53-65.

CHESSE 2017	O'Hara J, Hughes D, Camp C, et al. The cost of severe Haemophilia in Europe: the CHESSE study. Orphanet Journal of Rare Disease (2017) 12:106.
CHMP 2016	European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyla (lonoctocog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.
ChPL Adynovi 2019	Charakterystyka produktu leczniczego Adynovi z dnia 23.08.2019 r.
ChPL Afstyla 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Afstyla z dnia 07.04.2020 r.
ChPL Elocta 2021	Charakterystyka produktu leczniczego Elocta z dnia 26.02.2021 r.
ChPL Esperoct 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Esperoct z dnia 27.20.2020 r.
ChPL Jivi 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Jivi z dnia 19.10.2020 r.
Duncan 2012	Duncan N, Shaprio A, Ye X, et al. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among Haemophilia A patients in the United States. Haemophilia (2012), 1-6.
Dunn 2011	Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with Haemophilia. Haemophilia (2011), 17, 571-578.
EAHAD 2008	Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of Haemophilia care. Haemophilia (2008), 14, 361-374. Dostępne online pod adresem: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
Elocta 2016 AWA	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efmoroctocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroctocog alfa- Elocta-rFVIIIIFc)" Analiza weryfikacyjna. OT.4351.39.2016. 29 grudnia 2016.
EMA 2016	European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 28 January 2016. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1 Committee for medicinal products for human use (CHMP).
EMA 2017	European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Autologous dendritic cells incubated ex vivo with zebularine and factor VIII for the treatment of haemophilia A. 8 march 2017. EMA/5825/2017 Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
EMA 2017a	European Medicines Agency. Afstyla lonoctocog alfa. Dostęp on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WCOb01ac058001d124 Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
Gilbert 2015	Gilbert L, Parskie A, Gailani D, et al. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. Haemophilia (2015), 1-5

- Giordano 2014** Giordano P, Lassandro G, Valente M, et al. Current Management of the Hemophilic Child: A Demanding Interlocutor. Quality of Life and Adequate Cost-Efficacy Analysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31:687-702, 2014.
- HAS 2017** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 5 juillet 2017. Lonoctocog alfa. Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- HFNZ 2014** Service Specifications for Haemophilia and Related Bleeding Disorders in New Zealand. Created: May 2012. Current Version: July 2014
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.haemophilia.org.nz/assets/Docs/Haemophilia-Service-Specifications-NZ-2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- 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.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- ICD-11 2020** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2020) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fen-tity%2f145723401>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- IQWiG 2017** Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 506. Lonoctocog alfa (Hamophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Kreuz 2005** Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe Haemophilia A. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457-67
- Lieuw 2017** Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *Journal of Blood Medicine* 2017;8 67-73.
- Łaguna 2010** Łaguna P, Trzaska M. Charakterystyka I podział rekombinowanych preparatów krzepnięcia zarejestrowanych w Polsce w leczeniu hemofilii A i B z uwzględnieniem nowej klasy czynnika uzyskiwanego z komórek ludzkich. *Nowa Pediatria* 4/2010, s.124-127.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.czytelniamedyczna.pl/3580,charakterystyka-i-podzial-rekombinowanych-preparatow-krzepniecia-zarejestrowanyc.html>
- Mahlangu 2018** Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):348-358. doi: 10.1111/hae.13438.
- MASAC 2020** Medical and Scientific Advisory Council. National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of Hemophilia and other bleeding disorders. (revised August 2020). Dostępne online pod adresem: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263_treatment.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

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 21/04/2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
MZ 2018	Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2018r. Aktualizacja: 16.03.2018r.
NFZ 2017	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
NFZ UR 2018	Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017
NH 2020	Nordic Hemophilia Guidelines. January 2020. Dostęp on-line pod adresem: http://nordhemophilia.org/frontpage/guidelines/ Data ostatniego dostępu: 18.03.2021 r.
NHC 2019	National Haemophilia Council Adults with Haemophilia and Related Bleeding Disorders Acute Treatment Guidelines. 08/03/2019 Dostęp on-line pod adresem: http://www.nationalhaemophiliacouncil.ie/res/?s=TmF0aW9uYWxfQWR1bHRfVHJlYXRtZW50X0d1aWRlbgluZXNftWFyY2hfMjAxOS5wZGZ8fGRvY3VtZW50fEFkdWx0cyB3aXR0eEhhZW1vcGhpbGhIGFuZCBSZWxhdGVkIEJ-sZWVkaW5nIERpc29yZGVycyBBY3V0ZSBUcmVhdG1lbnQgR3VpZGVsaW5lcw%3D%3D&ext=.pdf Data ostatniego dostępu: 18.03.2021 r.
NPLH 2020	Minister Zdrowia. PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. OKRES REALIZACJI: Lata 2019-2023. Warszawa, 2018 r. Dostępne online pod adresem: https://www.gov.pl/web/nck/program-polityki-zdrowotnej-pn-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne Data ostatniego dostępu : 19.03.2021 r.
OKHCDO 2020	Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T and British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. British Journal of Haematology, 2020, 190: 684–695. Dostępne online pod adresem: http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline..pdf Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
Oldapo 2015	Oldapo AO, Epstein JD, Williams E, et al. Health-related quality of life assessment in Haemophilia patients on prophylaxis Therapy: a Systematic review of results from prospective clinical trials. Haemophilia (2015), 21, e344-e358

- 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
- ORP 117/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 117/2018 z dnia 28 maja 2018 roku o projekcie programu „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” Ministra Zdrowia.
- Orphanet 2009** Orphanet. Hemophilia A. Dostęp on-line pod adresem: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilia-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hemophilia-A&title=Hemophilia-A&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilia-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hemophilia-A&title=Hemophilia-A&search=Disease_Search_Simple)
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. June 2018.
Dostęp on-line pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Orphanet 2021** Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare Disease: bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases. Number 1, January 2021.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
- Peyvandi 2019** Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):946-952. doi: 10.1111/hae.13834. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31418967.
- Peyvandi 2020** Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet M-L, Wierer M, Buchheit K-H, O'Mahony B, Bok A, Makris M, Mansmann U, Schramm W, Mannucci PM. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 2020;105(8):2038-2043.
- Poon 2012** Poon Man-Chiu, Jackson S, Brown M. 5. Leczenie czynnikiem krzepnięcia. W: Wszystko o hemofilii. Poradnik dla rodziny. 2012.
Dostęp on-line pod adresem: <http://idn.org.pl/hemofilia/rozdzial5.pdf>
- ReFacto AWA 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017.
- RP 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2017 z dnia 29 listopada 2017r.
- Santagostino 2009** Santagostino E, Morfini M, Auerswald GKH, et al. Paediatric Haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. *Haemophilia* (2009), 15, 983-989.
- 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.
SRP 113/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości numer 113/2109 dotyczące zlecenia numer 196/2019.
Statystyki NFZ 2020	Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia Dostęp on-line: https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund
UKHCDO 2008	Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat Haemophilia and other hereditary bleeding Disorders. Haemophilia 2008, 14, 671-684.
UKHCDO 2010	Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British Journal of Haematology, 2010, 149, 498-507.
UKHCDO 2017	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe Haemophilia A: A protocol from the UKHCDO Inhibitor and Paediatric Working Parties (1st February 2017).
UR NFZ 2020	Uchwała Nr 11/2020/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
WFH 2012	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2011. December 2012. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1488.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2013	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2012. December 2013. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2014	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. October 2014. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2015	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2014. October 2015. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2016	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. October 2016. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1669.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2017	World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017. Dostęp on-line pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2018	World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2017. Dostępne online pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.

WFH 2019	World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2018. Dostępne online pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
WFH 2020	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Zelman Lewis S, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26(Suppl 6):1-158.
WFH 2020a	World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2019. Dostępne online pod adresem: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
Wight 2003	Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in Haemophilia A: a Systematic review. Haemophilia (2003), 9, 418-435.
Williams 2013	Williams VK, Antoniou G, Jackson A, et al. Quality of line in paediatric Haemophilia A patients. Haemophilia (2013), 19, e296-e323.
Windyga 2008	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Polsce zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, Nr 3, str. 537-564.
Windyga 2008a	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, Nr 3, str. 565-579.
Windyga 2016	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta Haematologica Polonica 47 (2016) 86-114.
Windyga 2017	Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie) Acta Haematologica Polonica 48 (2017) 137-159
Windyga 2020	Windyga 6.3. Skazy krwotoczne. 6.3.1. Skazy krwotoczne osoczowe wrodzone 6.3.1.1. Hemofilia A. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
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
Zdziarska 2011	Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database. Haemophilia (2011), 17, e-189-e195.
Zhou 2015	Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with Hemophilia A in the United States. Journal of Medicinal Economics 2015, 1-9.
ZUS 2021	Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: http://www.psz.zus.pl/Default.aspx . Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.
ZZP 2020	Dane o przetargach prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Dostępne online pod adresem: https://www.zzpprzyzm.pl/przetargi/ Data ostatniego dostępu: 19.03.2021 r.

